

Aus der
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie
Leiter des Schwerpunktes PD Dr. med. V. Ziller
der Philipps-Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner

**Einfluß der Lebensqualität, möglicher Veränderungen des Schlafverhaltens und
Verhalten der Knochenstoffwechselfparameter nach
einjähriger Therapie mit einem Aromatasehemmer auf die
Compliance in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Dana Knöll, geb. Nimz
in Schmalkalden

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 26.02.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Peyman Hadji

Korreferent: Prof. Dr. Dr. P. Kann

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Primäres Mammakarzinom.....	2
1.1.1	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.2	Pathomorphologie und Klassifikation.....	3
1.1.3	Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms.....	10
1.1.4	Klinik und Diagnostik.....	10
1.2	Therapie des primären Mammakarzinoms.....	12
1.2.1	Operative Therapie.....	12
1.2.2	Strahlentherapie.....	14
1.2.3	Systemische Therapie.....	16
1.3	Aromatasehemmer.....	18
1.3.1	Wirkmechanismen der Aromataseinhibitoren.....	18
1.3.2	Nebenwirkungsprofil der Aromataseinhibitoren.....	20
1.3.3	Compliance unter Aromataseinhibitoren.....	25
1.4	Knochenstoffwechsel.....	27
1.4.1	Entwicklung und Anatomie des Knochens.....	27
1.4.2	Knochenmetabolismus und seine Regulation.....	30
1.4.3	Knochenumbaumarker.....	34
1.4.4	Marker des Knochenumbaus unter Aromatasehemmer- therapie.....	35
1.5	Fragestellung der Arbeit.....	35
2	Stichprobe und Methoden.....	37
2.1	Studienpopulation.....	37
2.1.1	Einschlusskriterien.....	37
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	37
2.2	Ethik und Datenschutz.....	38
2.2.1	Ethikkommission.....	38
2.2.2	Patienteninformation und Einverständnis.....	38
2.2.3	Datenschutz.....	38
2.3	Studiendesign und -ablauf.....	39
2.3.1	Studiendesign.....	39
2.3.2	Studienablauf.....	39
2.3.3	Addendum.....	40
2.3.4	Datenerhebung und Dokumentation.....	41
2.4	Laborparameter.....	42
2.5	Statistik.....	43
2.6	Compliance.....	43
2.6.1	Compliancemessung.....	43
2.6.2	Complianceberechnung.....	44
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Beschreibung der Studienpopulation.....	47
3.1.1	Ein-/Ausschlusskriterien und Interventionsgruppen.....	47
3.1.2	Alter und Menopausenstatus.....	48
3.1.3	Ausbildung und Beruf.....	48
3.1.4	Nebendiagnosen und medikamentöse Begleittherapie.....	49
3.1.5	Wirkstoff des Aromatasehemmers.....	50
3.2	Compliance.....	50

3.2.1 Compliance über Patientenselbsteinschätzung.....	51
3.2.2 Compliance über Rezeptkontrolle.....	51
3.3 Addendum.....	53
3.3.1 Lebensqualität und Compliance.....	53
3.3.2 Schlafverhalten und Compliance.....	54
3.3.3 Knochenstoffwechselfparameter.....	56
3.3.4 Knochenstoffwechselfparameter und Compliance.....	57
4 Diskussion.....	60
4.1 Lebensqualität.....	61
4.2 Schlafverhalten.....	62
4.3 Knochenstoffwechselfparameter.....	63
5 Zusammenfassung.....	67
5.1 Deutsche Zusammenfassung.....	67
5.2 English Summary.....	69
6 Anhang.....	71
6.1 Fragebögen.....	71
6.1.1 Fragebogen zur medikamentösen Versorgung.....	71
6.1.2 EQ-5D.....	76
6.1.3 PSQI.....	78
6.2 Tabellenverzeichnis.....	82
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	83
6.4 Abkürzungsverzeichnis.....	84
6.5 Literaturverzeichnis.....	86
6.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	93
6.7 Danksagung.....	94

1 Einleitung

In Deutschland erkrankten im Jahr rund 70.000 Frauen neu an einem primären Mammakarzinom. Damit stellt es die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. Basierend auf den aktuellen Inzidenzdaten erkrankt jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Davon ist bei Diagnosestellung jede vierte Frau jünger als 55 Jahre, jede zehnte jünger als 45 Jahre alt. (Robert Koch-Institut 2013) Im Rahmen der Therapie des primären Mammakarzinoms kommen verschiedene Pfeiler zum Tragen. Neben operativer Therapie und Strahlentherapie nimmt die systemische Therapie einen großen Stellenwert ein. Hierzu zählen Chemo-, Antikörper- und endokrine Therapie. Bei jeder Patientin mit östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren ist laut aktueller Leitlinienempfehlung eine endokrine Therapie indiziert (Scharl 2014).

Durch die adjuvante endokrine Therapie kann die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv oder Metastasen zu erkranken und somit die Sterblichkeit langfristig gesenkt werden, vorausgesetzt die in diesem Fall orale Therapie wird von der Patientin auch tatsächlich wie empfohlen durchgeführt. Das Thema Compliance und deren Steigerung durch eine schriftliche oder mündliche Patientenerinnerung beim primären Mammakarzinom wurde in der COMPAS-Studie untersucht und die Ergebnisse in der Dissertation von Jannis Kyvernitakis (Kyvernitakis 2012), sowie in der Zeitschrift BioMedCentral Cancer veröffentlicht (Ziller 2013).

Basierend auf den in der COMPAS-Studie erhobenen Daten soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich nach einjähriger Therapie mit einem Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms ein Einfluss von möglichen Nebenwirkungen auf die Parameter der Compliance darstellen lässt. Die hierbei untersuchten Nebenwirkungen beinhalten Items der Lebensqualität, Veränderungen des Schlafverhaltens, sowie die Einflussnahme der endokrinen Therapie auf Marker des Knochenstoffwechsels.

Es erfolgt zunächst ein allgemeiner Überblick zu Epidemiologie, Pathologie, Diagnostik und Therapie des primären Mammakarzinoms. Im Speziellen soll dann auf die Wirkung und Nebenwirkungen der Aromatasehemmer und die bisherige Datenlage der Compliance unter der endokrinen Therapie mit Aromatasehemmstoffen eingegangen werden. Aufgrund der bekannten, im Vergleich zur endokrinen Therapie mit Tamoxifen, deutlich

erhöhten ossären Nebenwirkungen unter Aromatasehemmertherapie wie Arthralgien, Myalgien und Knochendichteverlust wird dem Kochenstoffwechsel noch ein Abschnitt gewidmet, bevor die Untersuchung dann mit Material und Methoden, Ergebnissen und anschließender Diskussion aufgezeigt wird.

1.1 Primäres Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist mit 31 Prozent aller Krebserkrankungen die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Laut Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) lag die Anzahl der Neuerkrankungen für Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2010 bei 70340. Für das Jahr 2014 wird die Anzahl der Mammakarzinomneuerkrankungen in Deutschland auf 75200 geschätzt (Robert Koch-Institut 2013).

Die American Cancer Society schätzt die Anzahl der Brustkrebsneuerkrankungen in den USA für das Jahr 2014 auf 235.030 für beide Geschlechter, davon entfallen geschätzte 2360 auf das männliche Geschlecht. Dies bedeutet 232.670 amerikanische Frauen werden schätzungsweise im Jahr 2014 die Erstdiagnose Mammakarzinom erhalten, entsprechend 29 Prozent aller Krebsneuerkrankungen (Siegel 2014).

Die wichtigsten Risikofaktoren der Brustkrebserkrankung sind Alter, Geschlecht und familiäre Mammakarzinombelastung (Albert 2008). Generell sind Hormone, egal ob endogen durch frühe Menarche, späte Menopause, Kinderlosigkeit oder höheres Alter bei der ersten Geburt oder exogen durch Hormonersatztherapie in und nach den Wechseljahren, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert (Robert Koch-Institut 2013), (Albert 2008). Desweiteren spielen bestimmte benigne Brusterkrankungen wie die atypische duktale Hyperplasie (ADH) oder lobuläre Neoplasien eine Rolle bezüglich eines erhöhten Risikos für die Entstehung eines Mammakarzinoms im Verlauf (Robert Koch-Institut 2013).

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist ein erhöhter BMI bei postmenopausalen Frauen. Zurückzuführen ist dies auf die Zunahme des Östrogenspiegels durch Aromatisierung von Androgenen im Fettgewebe. Laut aktueller Leitlinie führen erhöhte Östrogenkonzentrationen im Serum postmenopausaler Frauen zu einer Zunahme des relativen Risi-

kos an Brustkrebs zu erkranken auf 2 – 2,58 (Albert 2008). Auch regelmäßiger Alkoholkonsum (> 1 Glas Bier oder 1/8l Wein täglich) geht mit einer Steigerung des Mammakarzinomrisikos einher (Albert 2008).

1.1.2 Pathomorphologie und Klassifikation

Nach der Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Kreienberg 2012) und aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (Scharl 2014) gehören zur pathomorphologischen Begutachtung eines invasiven Karzinoms folgende Faktoren

1. histologischer Tumortyp (nach WHO 2003)
2. Grading nach WHO (Elston-und-Ellis-Modifikation des Bloom-und-Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991)
3. Tumorgroße in metrischen Maßen: mm/cm
4. Vorliegen weiterer Tumorherde
5. Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
6. Vorliegen einer peritumoralen Angioinvasion (L0/L1 bzw. V0/V1)
7. pTNM-Klassifikation
8. Hormonrezeptorstatus (ER/PR)
9. HER2-Status
10. Ki 67 (zur Objektivierung und Absicherung des Gradings).

Die histologisch häufigsten Formen des invasiven Mammakarzinoms sind die invasiv duktales Karzinome (40-75%) und die invasiv lobulären Karzinome (5-15%). Deutlich seltener kommen das tubuläre Karzinom (<2%), das muzinöse Karzinom (<2%) und das medulläre Karzinom vor. Eine detaillierte Auflistung der histologischen Formen des Mammakarzinoms nach der Klassifikation der WHO zeigt Tabelle 1 (Albert 2008).

Da das histologische Grading eine wichtige Information bezüglich der Prognose bietet, sollte dieses bei allen invasiven Karzinomen durchgeführt werden. Hierzu wird die Methode nach Elston und Ellis angewendet, welche semiquantitativ Einzelkriterien wie Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate berücksichtigt.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome

<ul style="list-style-type: none"> • Invasives duktales Karzinom, not otherwise spezifiziert (NOS) <ul style="list-style-type: none"> - Gemischter Typ - Pleomorphes Karzinom - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
<ul style="list-style-type: none"> • Invasives lobuläres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Tubuläres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Invasives kribriiformes Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Medulläres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren <ul style="list-style-type: none"> - Muzinöses Karzinom - Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom - Siegelringzell-Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Neuroendokrine Tumoren <ul style="list-style-type: none"> - Solides neuroendokrines Karzinom - Atypischer Carcinoidtumor - Kleinzelliges Karzinom - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Invasives papilläres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Invasives mikropapilläres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Metaplastische Karzinome <ul style="list-style-type: none"> - Reine epitheliale metaplastische Karzinome <ul style="list-style-type: none"> - Plattenepithelkarzinom - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie - Adenosquamöses Karzinom - Mukoepidermoides Karzinom - Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Lipidreiches Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Sekretorisches Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Onkozytäres Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoid-zystisches Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Azinuszellkarzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Glykogenreiches Klarzellkarzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Sebazeöses Karzinom
<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatorisches Karzinom

Die genaue Einteilung der Kriterien und die daraus folgende Bestimmung des Malignitätsgrades kann Tabelle 2 entnommen werden (Elston und Ellis 1991).

Das genaue Bestimmen der Tumorgröße gehört als prognostischer Faktor zur pTNM-

Klassifikation. Beim Vorliegen multipler Herde sollte die Größe aller Herde angegeben werden, allerdings wird nur der größte Herd für die Eingruppierung in die Klassifikation verwendet. Das gleiche gilt für das Vorliegen mehrerer mikroinvasiver Herde. Sollte zusätzlich eine intraduktale Tumorkomponente vorliegen, ist die Empfehlung außer der Größe des invasiven Anteils auch die Ausdehnung der assoziierten intraduktalen Komponente anzugeben (Kreienberg 2012). Laut aktueller interdisziplinärer Stufe 3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Die Empfehlung zum Umgang mit den Begriffen lautet von Multifokalität zu sprechen, wenn getrennte Karzinomherde in einem Quadranten auftreten oder nach Faverly (Faverly 1994) bei einem Abstand von weniger als 4 cm zwischen den Herden. Ein multizentrisches Karzinom liegt vor, wenn getrennte Karzinomherde in mehr als einem Quadranten vorkommen oder nach Faverly (Faverly 1994) bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden (Kreienberg 2012).

Tabelle 2: Kriterien des Gratings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis (Elston und Ellis 1991)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	> 75 %	1
	10 – 75 %	2
	< 10 %	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0 – 5/10 HPF*	1
	6 – 11/10 HPF*	2
	≥ 12/10 HPF*	3

* HPF = High Power Field entspricht 400-facher Vergrößerung im Mikroskop

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe / Definition
3,4,5	gering	G1 / gut differenziert
6,7	mäßig	G2 / mäßig differenziert
8,9	hoch	G3 / schlecht differenziert

Die TNM-Klassifikation ist ein wichtiges Instrument zur Beschreibung der Tumorausdehnung. Sie basiert auf Tumorgöße, Lymphknotenbefall und Vorhandensein von Fernmetastasen. Sie kann sowohl bei Diagnosestellung klinisch genutzt werden (gekennzeichnet durch den Suffix „c“), als auch nach erfolgter neoadjuvanter systemischer The-

rapie (Suffix „y“).

Tabelle 3: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Sobin und Wittekind 2002)

pTNM	Mamma
TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser $T1mic \leq 0,1 \text{ cm}$ $T1a > 0,1 \leq 0,5 \text{ cm}$ $T1b > 0,5 \leq 1,0 \text{ cm}$ $T1c > 1,0 \leq 2,0 \text{ cm}$
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a – T4d <i>T4a</i> Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) <i>T4b</i> Ödem (einschließlich „peau d'orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut <i>T4c</i> Vorliegen von T4a und T4b <i>T4d</i> Inflammatorisches Karzinom
NX	Regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen in 1 – 3 Lymphknoten axillär oder klinisch apparente Mammaria interna Lymphknoten <i>N1mi</i> Mikrometastasen $\leq 2,0 \text{ mm}$ Größe <i>N1a</i> nur axilläre Metastasen, mindestens eine $> 2,0 \text{ mm}$ <i>N1b</i> nur klinisch inapparente Mammaria interna Lymphknoten <i>N1c</i> pN1a und pN1b, aber insgesamt nur 3 befallene Lymphknoten
N2	Lymphknotenmetastasen in 4 – 9 Lymphknoten axillär oder klinisch apparente Mammaria interna Lymphknoten <i>N2a</i> nur axilläre Metastasen, mindesten eine $> 2,0 \text{ mm}$ <i>N2b</i> klinisch apparente Mammaria interna Lymphknoten ohne axilläre Lymphknoten
N3	<i>N3a</i> Metastasen in ≥ 10 Lymphknoten axillär, mindestens eine $> 2,0 \text{ mm}$ oder Lymphknotenbefall infraklavikulär <i>N3b</i> klinisch apparente Mammaria interna Lymphknoten und Lymphknotenbefall axillär oder ≥ 4 axilläre Lymphknoten und klinisch inapparente Mammaria interna Lymphknoten <i>N3c</i> supraklavikulärer Lymphknotenbefall
MX	Fernmetastasen wurden nicht untersucht
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Hier soll nun auf die am häufigsten genutzte Form, das pathologische Stadium, pTNM,

nach abgeschlossener operativer Therapie eingegangen werden (Tabelle 3). Sollte operativ das Sentinelverfahren zum Einsatz gekommen sein, so wird dies in der Beschreibung des pathologischen Stadiums pN durch Zusatz (sn) gekennzeichnet. Das M-Stadium wird durch klinische Methoden diagnostiziert, auf den Zusatz „p“ sollte daher verzichtet werden. Eine weitere Klassifikation des Mammakarzinoms ist die Stadieneinteilung nach UICC („Union for International Cancer Control“), welche auf der TNM-Klassifikation basiert (siehe hierzu Tabelle 4) (Sobin und Wittekind 2002).

Abgesehen von der Angabe des TNM-Stadiums, gilt es zur Komplettierung des Tumorstadiums Lymph- oder Gefäßeinbrüche (L bzw. V-Stadium) und die Beurteilung des Operationserfolges hinsichtlich der vollständigen Entfernung des Tumors (R-Stadium) zu dokumentieren. Das Vorhandensein von lymphatischer Invasion wird mit L1 beschrieben, liegt keine lymphatische Invasion vor, so wird L0 angegeben. Bei Gefäßinvasion unterscheidet man keine venöse Invasion (V0), mikroskopische Invasion (V1) und makroskopische Invasion (V2). In Bezug auf die operative Therapie sollte ein R0-Stadium erreicht werden, hierbei ist kein Residualtumor nachweisbar, die Resektionsränder sind tumorfrei und der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand beträgt zu allen Resektionsrändern mehr als 1 mm, so wie in den aktuellen Leitlinien gefordert (Kreienberg 2012).

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC (Sobin und Wittekind 2002)

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1 T2	N1 N0	M0 M0
	B	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2 T3	N2 N1, N0	M0 M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

Da die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus die Therapie des Mammakarzinoms entscheidend mitbestimmt, ist eine Bestimmung dieses obligat. Die immunhistochemische Beurteilung erfolgt durch Bestimmung des Prozentsatz positiver Zellkerne, sowie der Färbeintensität. Dieses sollte für sowohl Östrogen- als auch für Progesteronrezeptoren angegeben werden. Gemäß der neuesten Empfehlungen (2010) der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und dem College of American Pathologists (CAP) unterteilt man in hormonsensitive und nicht hormonsensitive Mammakarzinome. Färben sich 1% der Tumorzellkerne der Probe an, so spricht man von einem hormonsensitiven (rezeptorpositiven) Mammakarzinom (Hammond 2010), (Scharl 2014), (Bauerfeind 2013).

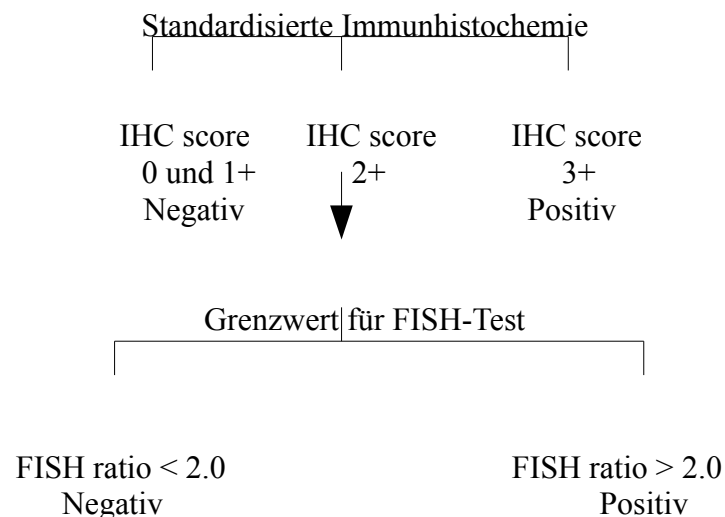
Tabelle 5: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptor-Bewertung nach (Kreienberg 2008)

Prozentsatz positiver Zellkerne	Färbeintensität	Score
Immunreaktiver Score (IRS)		
Keine positiven Kerne – 0 Punkte	Keine Farbreaktion – 0 Punkte	0 – 12 Punkte
< 10 % positive Kerne – 1 Punkt	Schwache Färbereaktion – 1 Punkt	
10 – 50 % positive Kerne – 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion – 2 Punkte	
51 – 80 % positive Kerne – 3 Punkte	Starke Färbereaktion – 3 Punkte	
> 80 % positive Kerne – 4 Punkte		
Allred Score		
Keine positiven Kerne – 0 Punkte	Keine Farbreaktion – 0 Punkte	0 – 8 Punkte
< 1 % positive Kerne – 1 Punkt	Schwache Färbereaktion – 1 Punkt	
1 – 10 % positive Kerne – 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion – 2 Punkte	
11 – 33 % positive Kerne – 3 Punkte	Starke Färbereaktion – 3 Punkte	
34 – 66 % positive Kerne – 4 Punkte		
> 66 % positive Kerne – 5 Punkte		

Ergänzend kann der Hormonrezeptorstatus durch den Allred-Score (0 - 8 Punkte) oder den immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner (0 – 12 Punkte) angegeben werden (Kreienberg 20012). Die Verteilung der Punkte in Bezug auf positive Zellkerne und Färbeintensität kann Tabelle 5 entnommen werden.

Auch die Bestimmung des Her2/neu-Status gehört zur Routinediagnostik, da dieser über die Behandlungsoption mit Trastuzumab bestimmt. Für die Diagnostik dieses können Immunhistochemie und FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) verwendet werden. Andere Bestimmungsmöglichkeiten des Her2/neu-Status wie CISH (Chromogen in-situ-Hybridisierung), Polymerase-Ketten-Reaktion und Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (EIA) sollten aktuell nur auf Forschungsebene angewandt werden. Wie aus Abbildung 1 entnommen werden kann, wird in der Routinediagnostik an erster Stelle eine Immunhistochemie durchgeführt. Erhält man hierbei eine Proteinüberexpression mit einem Score 3+ , ist die Her2/neu-Positivität nachgewiesen. Bei einem Score von 0 oder 1+ spricht man von einem Her2/neu negativem Karzinom. Im Falle eines immunhistochemischen Scores von 2+, sollte sich die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation anschließen (NHSBSP, Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology 2010).

Abbildung 1: Her2/neu Testalgorithmus nach NHSBSP (2005)



1.1.3 Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Zur im Kapitel 1.1.2 ausführlich beschriebenen Einteilung hinzugekommen ist eine molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms. Basierend auf den Forschungsergebnissen von Perou et al (Perou 2000), (Sørlie u. a. 2001) werden anhand von mRNA-Expressionsprofilen 4 verschiedene Subtypen unterschieden (Sotiriou und Pusztai 2009), (Melcher 2012):

- Luminal A – Typ: ER+/PR+, Proliferationsrate Ki-67 < 14%, Her2/neu negativ
- Luminal B – Typ: ER+/PR-, Proliferationsrate Ki-67 > 14 %, Her2/neu negativ/positiv
- HER2-positiv - Typ: ER/PR -/+, Her2/neu positiv
- Basal-like-Typ: ER-/PR-, Her2/neu negativ .

Während 2009 AGO und St. Gallen Konsensuskonferenz eine Anwendung der molekularen Subtypen zur Beschreibung der immunhistochemischen Untergruppen und Darstellung der Heterogenität des Mammakarzinoms ohne Ableitung klinischer Therapieentscheidungen vertraten, wurden 2013 in St. Gallen die Subtypen mit daraus resultierenden Therapieentscheidungen verabschiedet (Goldhirsch 2013), (Gnant, Harbeck und Thomssen 2011), (Scharl 2014). Auf die sich daraus ableitenden Therapieempfehlungen wird genauer im Kapitel Systemische Therapie (siehe hierzu Kapitel 1.2.3) eingegangen. Für diese Arbeit sind die luminalen Subtypen und der rezeptorpositive Anteil des Her2-positiven Typus von Bedeutung, da hier überhaupt eine endokrine Therapie in Betracht kommt.

1.1.4 Klinik und Diagnostik

Im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung sollte laut aktueller Leitlinie jeder Frau ab dem Alter von 30 Jahren jährlich die klinische Brustuntersuchung angeboten werden. Hierzu zählen Inspektion und Palpation der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses (Kreienberg 2012) (Albert 2008).

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht meist ein Tastbefund der Brust, der von der Patientin selbst oder vom betreuenden Gynäkologen erhoben wurde. Im Stadium der in-situ-Karzinome ist durch reine körperliche Untersuchung kein pathologischer Befund zu erheben. Im Rahmen eines Tastbefundes können weitere Symptome, wie eine

Hauteinziehung über dem Knoten, eine peau d'orange (Orangenhautphänomen mit Verdickung der Haut), eine einseitige Einziehung der Mamille oder eine einseitige pathologische Mamillensekretion beobachtet werden. Bei der klinischen Untersuchung sollte auf eine Rötung der Brust mit oder ohne umschriebenen Tumor zum Ausschluß eines inflammatorischen Karzinoms geachtet werden. In Bezug auf den Lymphabfluss können palpatorisch vergrößerte Lymphknoten axillär und/oder supraklavikulär, sowie ein Lymphödem der oberen Extremität auffallen.

Tabelle 6: BI-RADS-Klassifikation nach American College of Radiology (ACR) (Bauerfeind 2013), (Obenauer, Hermann und Grabbe 2005)

BI-RADS-Kategorie	Bewertung und Prozedere
0	Vergleichende Bildgebung (Voraufnahmen) oder weitere Bildgebung erforderlich
1	Kein Befund in der Mammographie
2	Gutartiger Befund in der Mammographie
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund Kurzfristige Verlaufskontrolle (6 Monate)
4	Suspekter Befund (möglicherweise bösartig) Biopsie sollte durchgeführt werden
5	Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit angemessene Behandlungsmassnahmen (präoperative histologische Sicherung des Befundes, Planung der Therapie)
6	Läsionen, die im Rahmen der präoperativen minimalinvasiven Diagnostik bereits histologisch als maligne diagnostiziert wurden, aber noch nicht der endgültigen operativen Therapie zugeführt wurden

Im Falle eines auffälligen Befundes sollte sich dann weiterführende apparative Diagnostik anschließen. In der Routinediagnostik werden hier Mammographie und Sonographie eingesetzt. In speziellen Fällen ist die Indikation für eine Mamma-MRT gegeben (Kreienberg 2012). Nach Einteilung der erhobenen pathologischen Befunde gemäß des Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) (siehe Tabelle 6) leitet sich das weitere Vorgehen ab. Ab BI-RADS IV wird die histologische Abklärung empfohlen. Diese kann durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen, wobei letztgenannte nur in Ausnahmefällen zur Diagnosesicherung durchgeführt werden sollte. Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie können mammographisch oder ultraschallgesteuert vorgenommen werden, je nachdem mit welcher diagnostischen Methode der abklä-

rungsbedürftige Befund am besten dargestellt werden kann (Kreienberg 2012).

1.2 Therapie des primären Mammakarzinoms

Die Therapie des primären Mammakarzinoms setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen, welche je nach Stadium zum Einsatz kommen. Ziel ist es den Tumor durch die operative Behandlung im Gesunden zu entfernen und adjuvant durch eine Bestrahlung und oder eine systemische Therapie das Risiko eines Rezidivs (lokal oder distant) zu minimieren. Bei bestimmten Indikationen (siehe Kapitel 1.2.3) wird der operativen Therapie eine neoadjuvante systemische Therapie vorangestellt. Zur Komplettierung der Tumoreinteilung gemäß TNM-Stadium wird bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder klinischem V.a. bereits erfolgte Metastasierung die Durchführung der Staginguntersuchungen Röntgen-Thorax, Leber-sonographie und Skelettszintigraphie empfohlen (Kreienberg 2012).

1.2.1 Operative Therapie

Nach präoperativer histologischer Sicherung der Diagnose stehen je nach Ausdehnung des Befundes zwei operative Optionen zur Verfügung. Zum einen die brusterhaltende Therapie (BET), welche als Standardverfahren anzusehen ist und zum anderen die Mastektomie mit oder ohne Rekonstruktion (primär/sekundär). Bei beiden Verfahren ist die Bestimmung des Nodalstatus durch einen zusätzlichen axillären Eingriff obligat. Die Methode der Wahl stellt hier die Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE) dar. Sollte diese nicht durchführbar sein, sollte die Axilladisektion durchgeführt werden.

Brusterhaltende Therapie

In verschiedenen klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender ipsilateraler Radiatio hinsichtlich der Überlebensraten der Mastektomie gleichwertig ist. (Veronesi 2002) (Fisher 2002) Ziel der BET bei invasiven Mammakarzinomen ist die vollständige Tumorentfernung mit tumorfreien Resektionsrändern und einem mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand zwischen Tumor und allen Resektionsrändern von 1 mm oder mehr.

Aktuelle Indikationen zur brusterhalten Therapie unter Einhaltung o.g. Sicherheitsabstände (Kreienberg 2012):

- lokal begrenzte nichtinvasive Karzinome der Brust (DCIS, LCIS),
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen,
- invasive Karzinome mit intradukaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen.

Kontraindikationen für die brusterhaltende Behandlung stellen folgende Faktoren dar (Funke 2007):

- ungünstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen,
- Kontraindikationen für eine Bestrahlung (z.B. extreme Makromastie, Wunsch der Patientin),
- inkomplette Tumorentfernung auch nach (evtl. mehrmaliger) Nachresektion,
- Ggf. multifokales/multizentrisches Karzinom,
- Inflammatorisches Karzinom.

Mastektomie

Die modifiziert radikale Mastektomie umfasst eine Entfernung der gesamten Brustdrüse inklusive Haut, Nippel-Areola-Komplex und Pektoralisfaszie. Sie wird eingesetzt, wenn Kontraindikationen gegen eine BET bestehen oder auf Wunsch der Patientin. Nach den aktuellen Leitlinien (Kreienberg 2012) indizieren folgende Faktoren eine modifiziert radikale Mastektomie :

- diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ,
- Multizentrität,
- inkomplette Entfernung des Tumors (inkl. intraduktale Komponente), auch nach Nachresektion,
- inflammatorisches Karzinom, ggf. nach Vorbehandlung,
- voraussichtlich nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei BET,
- klinische Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET,
- Wunsch der aufgeklärten Patientin.

Eine Mastektomie stellt für viele Frauen eine erhebliche psychische Belastung dar, so dass mit der Patientin präoperativ die Möglichkeit einer Brustrekonstruktion besprochen

werden sollte. Das Beratungsgespräch sollte den Zeitpunkt der Rekonstruktion, als auch die Verfahrenswahl umfassen. Es ist sowohl möglich eine sofortige Rekonstruktion, als auch einen sekundären Wiederaufbau zu einem späteren Zeitpunkt vorzunehmen. Als Verfahren kommen sowohl Eigengewebe (gestielte muskulokutane Lappen, freie muskulokutane und adipokutane Lappen), als auch Fremdmaterialien (Expanderprothesen, Brustimplantate) zum Einsatz.

Operative Therapie der Axilla

Um eine Aussage über Tumorstadium und Prognose treffen zu können, gehört die histologische Bestimmung des Nodalstatus (pN-Status, siehe Kapitel) zur operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen ist die Methode der Wahl die Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE). Hierbei wird nuklearmedizinisch (Technetium) und oder durch eine Farblösung der/die Wächterlymphknoten (Sentinellymphknoten, SN) markiert, während der Operation mit einer Gammasonde detektiert und entfernt. Ist histologisch kein Tumorbefall nachweisbar, kann auf eine axilläre Dissektion verzichtet werden. Indiziert ist die SLNE nach aktueller Studienlage bei T1 und T2-Tumoren, bei ausreichender Erfahrung kann auch bei größeren Tumoren die SLNE erwogen werden. Bei der Sentinellymphknoten-Entfernung ist gegenüber der Axilladissektion die Morbidität deutlich reduziert. Bei Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie oder bei histologisch gesichertem Tumorbefall des Sentinellymphknoten (Makrometastase) ist die Durchführung der Axilladissektion operativer Standard. Hierbei werden mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II entfernt. Diese sollte ebenso erfolgen, wenn intraoperativ kein Sentinellymphknoten detektiert werden kann. Nach neuester Leitlinie kann bei einer Mikrometastase der Axilla auf eine Axilladissektion verzichtet werden (Kreienberg 2012) (Funke 2007) (Lyman 2005).

1.2.2 Strahlentherapie

Als Faustregel wurde von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) aufgestellt, dass jedes 4. Lokalrezidiv welches durch Bestrahlung vermieden werden kann, einen Todesfall in 15 Jahren verhindert, so dass eine Radiotherapie nicht nur die lokale Kontrolle verbessert, sondern zusätzlich einen positiven Einfluß auf das Gesamtüberleben hat (Clarke 2005).

Bestrahlung nach Brusterhaltender Therapie

Nach brusterhaltender Operation ist die adjuvante Bestrahlung des Restdrüsenkörpers inklusive angrenzender Thoraxwand obligat. Denn wie in verschiedenen Untersuchungen gezeigt wurde, ist die brusterhaltende Therapie in Verbindung mit nachfolgender ipsilateraler Bestrahlung hinsichtlich Lokalrezidivrisiko und Gesamtüberleben gleichwertig mit der modifiziert radikalen Mastektomie (Arriagada 1996) (Lee 1997) (Jacobson 1995) (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group 1995). Aufgrund der Beobachtungen der EBCTCG (Clarke 2005) wird erwartet, dass das Gesamtüberleben in allen Subgruppen verbessert werden kann, in denen eine absolute Risikoreduktion von $\geq 10\%$ für Lokalrezidive erzielt werden kann. Dies trifft auf die Mehrzahl der durch brusterhaltende Therapie behandelten Frauen zu, so dass hier die Strahlentherapie der gesamten Brust mit einer Dosis von 45-50 Gray (Gy) in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 – 2,0 Gy/Woche) als Standardtherapie empfohlen wird . Eine zusätzliche Boostbestrahlung des Tumorbettes mit 10 – 16 Gy senkt die lokale Rezidivrate mit einer relativen Risikoreduktion von 50 % in allen Altersgruppen, wobei Frauen < 50 Jahre und ältere Patientinnen mit G3-Tumoren und/oder lymphogener Invasion (L1) am stärksten davon profitieren (Clarke 2005) (Kaufmann 2010) .

Bestrahlung nach Mastektomie

Von einer Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie profitieren laut aktuellen internationalen Konsensempfehlungen Patientinnen mit T3/T4-Tumoren und Patientinnen mit mehr als 3 befallenen axillären Lymphknoten unabhängig von der Tumorgroße (Kaufmann 2010).

Bestrahlung des Lymphabflusses

Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe muss über eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflusswege individuell entschieden werden, da die aktuelle Studienlage den Wert der Nachbestrahlung nicht ausreichend belegt. Eine Strahlentherapie der Axilla wird empfohlen, wenn ein Resttumor in der Axilla vorliegt oder bei eindeutigem klinischen Befall oder positivem Sentinelstatus und nicht erfolgter oder inkompletter Axilladisektion. Weiterhin wird nach Leitlinie eine Strahlentherapie der supra- und infraklavikulären Lymphabflußwege bei folgender Befundkonstellation empfohlen:

- >3 befallene axilläre Lymphknoten oder

- Befall des Levels III der Achselhöhle oder
- bei Indikation zur Bestrahlung der Achselhöhle (Kreienberg 2012).

Sollte die Indikation zur Nachbestrahlung des Lymphabflusses gestellt werden, erfolgt diese mit circa 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 x 1,8 – 2 Gy/Woche) (Kreienberg 2012).

International gibt es bei unzureichender Datenlage keine einheitlichen Empfehlungen zur Bestrahlung der Mammaria interna oder supraklavikulären Lymphknoten (Kaufmann 2010).

1.2.3 Systemische Therapie

Zur systemischen Therapie bei Mammakarzinom zählen Chemo-, Immun- und endokrine Therapie. Diese Therapieformen können einer operativen Therapie vorangestellt oder nachgeschaltet werden. Wird vor einer Operation systemisch therapiert, spricht man von einer neoadjuvanten oder primären Therapie, nach einer Operation von einer adjuvanten Behandlung. Die Entscheidung wann und womit systemisch therapiert wird, wird individuell diskutiert und hängt von der Tumorbiologie des Mammakarzinoms ab. Nach den aktuellen Empfehlungen von St. Gallen (2013) kommt in Tabelle 7 aufgeführter Algorithmus neu zum Einsatz.

Chemotherapie

Bei Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom steht die Indikation zur Chemotherapie, da evidenzbasiert Trastuzumab nur zusammen mit oder nach einer Chemotherapie zugelassen ist. Die Kombination von Trastuzumab mit einer endokrinen Therapie ist bisher noch ungeprüft. Bei triple-negativen Tumoren ist ebenso eine Chemotherapie indiziert, da hier ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht und die meisten Patienten von einer Chemotherapie profitieren. Empfohlen wird bei Indikation zu einer chemotherapeutischen Behandlung unabhängig vom Nodal- oder Rezeptorstatus eine anthrazyklinhaltige Dreierkombination (FEC oder FAC), da diese eine deutliche Steigerung der Effektivität im Vergleich zum früheren CMF-Regime gezeigt hat (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group 2005), (Kreienberg 2012). Bei axillärer Lymphknotenbeteiligung oder triple negativen Tumoren sollte zusätzlich eine taxanhaltige Chemotherapie verabreicht werden (Goldhirsch 2013), (Kreienberg 2012). Die aktuellen Empfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz (2013) in Abhängigkeit von der Tumorbiologie zeigt die Tabel-

le 7.

Tabelle 7: Empfehlungen der systemischen Therapie nach den Empfehlungen von St. Gallen (2013)

Subtyp	Therapie	Anmerkungen
Luminal A	Endokrine Therapie	Relative Indikationen für zusätzliche Chemotherapie: - hoher 21 Gen RS - 70 Gen Hochrisikostatus - Grading 3 - Lymphknotenbefall ≥ 4 Lk
Luminal B (HER2 negativ)	Endokrine Therapie für alle Patienten, Chemotherapie für die meisten	Anwendung wie in klinischen Studien
Luminal B (HER2 positiv)	Chemotherapie + Anti-HER2-Therapie + endokrine Therapie	
HER2 positiv (non-luminal)	Chemotherapie + anti-HER2-Therapie	
Triple negativ	Chemotherapie	
Spezielle histologische Typen ^a		
A. Endokrin ansprechbar	Endokrine Therapie	
B. Endokrin nicht ansprechbar	Chemotherapie	Adenoid zystische Karzinome benötigen keine Chemotherapie (wenn sie nodal negativ sind)

^aSpezielle histologische Typen: endokrin ansprechbar (kribriform, tubulär und muzinös); endokrin nicht ansprechbar (apokrin, medullär, adenoid zystisch und metaplastisch)

Antikörpertherapie

Aktuell steht als Antikörper in der adjuvanten Therapiesituation Trastuzumab zur Verfügung. Trastuzumab sollte Patientinnen empfohlen werden, bei denen ein HER2-positives (immunhistochemisch Score 3+ und/oder FISH-positiv vgl. Kapitel 1.1.2) Mammakarzinom vorliegt. Laut aktuellen Leitlinien sollte die Therapie simultan zu einer Taxanhaltigen Chemotherapie oder sequentiell nach verabreichter anthrazyklin-(Taxan-)haltiger Chemotherapie erfolgen und für insgesamt ein Jahr intravenös oder subcutan appliziert werden (Scharl 2014).

Endokrine Therapie

Leitliniengerecht sollte bei allen Patientinnen mit positivem Steroidhormonrezeptorstatus unabhängig von einer eventuell geplanten Chemotherapie eine adjuvante endokrine Therapie initiiert werden (Kreienberg 2012), (Bauerfeind 2013). Als hormonrezeptorpositiv gelten alle Karzinome, welche $\geq 1\%$ positive Tumorzellkerne in der Immunhistochemie aufweisen. Von einem hormonunempfindlichen Tumor wird nur dann noch gesprochen, wenn sowohl der Östrogen- als auch der Progesteronrezeptor negativ ist (Hammond 2010).

Bei der prämenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientin lautet die aktuelle Empfehlung der AGO Kommission Mamma die adjuvante Therapie mit Tamoxifen für 5 Jahre. Zu diskutieren ist der zusätzliche Einsatz von GnRH-Analoga über einen Zeitraum von 2 Jahren. Ein Einsatz von Aromatasehemmern „upfront“ sollte nur bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen und in Kombination mit GnRH-Analoga erfolgen (Scharl A. 2014).

Während über Jahrzehnte der selektive Östrogenrezeptormodulator (SERM) Tamoxifen als Goldstandard in der endokrinen Therapie der postmenopausalen Patientin eingesetzt wurde, wurde dieser in den letzten Jahren mehr und mehr von den Aromataseinhibitoren der 3. Generation abgelöst (siehe Kapitel 1.3). Eingesetzt werden können diese entweder primär adjuvant (upfront) für 5 Jahre analog zur bisherigen 5-jährigen Therapie mit Tamoxifen oder im Rahmen einer Sequenztherapie (switch) nach 2-3 Jahren Tamoxifeneinnahme oder als erweiterte adjuvante Therapie (EAT) nach 5-jähriger Einnahme von Tamoxifen (Bauerfeind 2013), (Dent 2011), (Kreienberg 2012).

1.3 Aromatasehemmer

Es stehen aktuell für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms drei Aromatasehemmer der 3. Generation zur Verfügung: Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Alle drei Aromatasehemmer sind für die Upfront- und Sequenztherapie, Letrozol zusätzlich für die erweiterte adjuvante Therapie (EAT) zugelassen (siehe hierzu auch endokrine Therapie des Kapitels 1.2.3) (Bauerfeind 2013).

1.3.1 Wirkmechanismen der Aromataseinhibitoren

Die Aromataseinhibitoren der 3. Generation blockieren selektiv das Enzym Aromatase,

welches in der Östrogensynthese verantwortlich für die Umwandlung der Androgene in Östrogene ist (Friedrichs 1999).

Die ovarielle Östrogenproduktion ist bei der postmenopausalen Frau erschöpft, allerdings werden durch die Umwandlung von Androstendion und Testosteron zu Östron und Östradiol im Fett- und Muskelgewebe weiterhin Östrogene gebildet. Dies geschieht über das Schlüsselenzym Aromatase (Huober 2002). Die Aromatase ist ein Cytochrom p450 Enzymkomplex, der bei prämenopausalen Frauen in den Ovarien und der Plazenta vorkommt. Bei postmenopausalen Frauen findet man sie im Fett-, Muskel- und Bindegewebe, in den Nebennieren, im Gehirn, sowie im Knochen (Junker 2001), (Bartl 2004), (Folkestad 2009). Bei circa 75% der Mammakarzinome konnte man die Aromatase ebenfalls in den Tumorzellen selbst nachweisen, welche hier zu einer Stimulierung der Proliferation führt, so dass hier durch den Einsatz der Aromataseinhibitoren ein weiterer hemmender Effekt erzielt werden kann (Friedrichs 1999), (Folkestad 2009). Desweiteren wurde das Aromatasegen (CYP 19) ebenfalls im Knochen nachgewiesen, so dass die Osteoblasten eine eigene Aromataseaktivität besitzen und eine Hemmung der Aromatase hier, zusätzlich eine negative Konsequenz für den Knochen bedeutet (Lux 2007).

Man unterscheidet nach dem Wirkmechanismus 2 Arten von Aromataseinhibitoren, das steroidale Exemestan und die nichtsteroidalen Anastrozol und Letrozol. Steroidale Aromatasehemmer, auch Aromataseinaktivatoren genannt blockieren das Enzym Aromatase irreversibel, in dem sie an der Substratbindungsstelle des Enzyms kovalente Bindungen eingehen. Die nichtsteroidalen Inhibitoren hemmen die Aromatase kompetitiv und reversibel über Bindung an das Häm-Molekül des Enzyms. Bei allen drei derzeit verfügbaren Aromataseinhibitoren zeigt sich sowohl eine hohe Selektivität, als auch eine gute orale Verfügbarkeit. Die Aromatase selbst wird ständig neu gebildet, ihre Halbwertszeit beträgt ca. 48 Stunden, so dass eine andauernde Aromatasehemmung mit einer täglichen Einnahme bei allen Aromatasehemmern erreicht werden kann (Halbwertszeit Anastrozol 41 h, Letrozol 96 h, Exemestan 27 h) (Junker 2001).

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen den steroidalen und nichtsteroidalen Aromatasehemmstoffen ist die Wirkung am Knochen. Während das steroidale Exemestan über die steroidale Wirkung des Exemestan-Metaboliten 17-Hydroxyexemestan die mechanische Belastbarkeit des Knochens stärkt und Osteoporose verhindert, schreibt man den nichtsteroidalen Aromatasehemmern bedingt durch die ausgeprägte Östrogensen-

kung ein hohes Osteoporoserisiko zu (Bartl 2004).

Im Gegensatz wird der Großteil der Östrogene bei prämenopausalen Frauen in den Ovarien produziert, dies unterliegt einem Feedback-Mechanismus über die Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon). Aromatasehemmer erzeugen über einen negativen Feedbackmechanismus einen Anstieg der Gonadotropinsekretion der Hypophyse und damit eine ovarielle Stimulation mit Steigerung der Östrogenausschüttung, so dass der alleinige Einsatz von Aromatasehemmern in der prämenopausalen Situation nicht indiziert ist (Huober 2002).

1.3.2 Nebenwirkungsprofil der Aromataseinhibitoren

Bei der Therapie mit Tamoxifen standen gynäkologische Beschwerden wie vaginale Blutungen und Ausfluss, Hitzewallungen und das Auftreten eines Endometriumkarzinoms als Zweiterkrankung, sowie ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse im Vordergrund. Hierzu unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum der Aromatasehemmer. Hier wurde eine erhöhte Inzidenz von Beschwerden im Bereich des Muskel- und Skelettsystems (Arthralgien, Myalgien, Osteoporose, Frakturen), sowie schnelle Ermüdbarkeit und gynäkologische Symptome wie sinkende Libido, Dyspareunie aufgrund vaginaler Trockenheit beobachtet (Oberuggenberger 2011), (Whelan und Pritchard 2006), (Dent 2011), (Cella und Fallowfield 2008).

Durch den Hormonentzug unter antihormoneller Therapie können die Symptome eines klimakterischen Syndroms mit vasomotorischen Beschwerden im Vordergrund hervorgerufen oder bereits bestehende Beschwerden verstärkt werden. Das Risiko von Hitzewallungen unter Aromatasehemmertherapie wird in einem Review der Cochrane Collaboration (2009) sehr ähnlich dem unter Tamoxifen beschrieben. Es zeigten sich hier insgesamt keine signifikanten Unterschiede (Gibson 2009).

Arthralgie und Myalgie

Beschwerden im Bereich des Bewegungsapparates haben sich als häufige unerwünschte Nebenwirkungen in der Therapie mit Aromatasehemmstoffen herauskristallisiert. In den großen Phase III Studien zum Vergleich von Aromatasehemmern mit Tamoxifen oder Placebo wurden Inzidenzen zwischen 5 und 36 % angegeben (Gaillard und Stearns 2011). In der Upfront-Studie ATAC zeigte sich eine deutliche Häufung der Gelenksbeschwerden in der Anastrozolgruppe (1100/3092 [35,6 %]) gegenüber den mit Tamoxifen

behandelten Frauen (911/3094 [29,4 %]) (ATAC Trialists' Group 2005). Unterteilt man die Beschwerden noch detaillierter, dann wurden im Anastrozolararm 15,1 % (467) der an Gelenkbeschwerden als Arthralgien, 16,6 % (512) als Arthritis, 6,7 % (207) als Arthrose und 6,0 % (184) als andere Gelenkerkrankung klassifiziert. In den meisten Fällen entwickelten sich die Beschwerden innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn (68 %) mit einem Höhepunkt nach 6-monatiger Therapie (29 %). Die meisten Patientinnen beschrieben die Beschwerden als mild bis moderat und sie führten lediglich in 2,1 % der Fälle zum Therapieabbruch (Buzdar 2006). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Studien mit Letrozol: In der BIG 1-98 Studie gaben 20 Prozent (489/2448) der mit Letrozol behandelten Patientinnen Arthralgien an. Im Tamoxifenarm zum Vergleich waren es lediglich 13,5 % (331/2447) . In der MA 17 Studie im Vergleich von Letrozol und Placebo nach abgeschlossener 5-jähriger Tamoxifentherapie zeigten nach 30 Monaten mittleres Follow up 25 % der Patientinnen (651/2572) in der Letrozolgruppe vs. 21 % (532/2577) in der Placebogruppe Arthralgiesymptome. In beiden Studien allerdings wurde nicht auf Therapieabbruch aufgrund der Beschwerden untersucht (Coleman 2008). Nach einem medianen Nachuntersuchungszeitraum von 91 Monaten erbrachte die Intergroup Exemestane Study eine signifikante Häufung im Auftreten von Beschwerden im Bewegungsapparat in der Gruppe der Mammakarzinompatientinnen, welche nach initial erfolgten Tamoxifentherapie auf Exemestan umgestellt wurden. Hier wiesen 46,7 % der Frauen (1082/2319) Muskel- und Skelettbeschwerden auf, während dies in der weiter mit Tamoxifen behandelten Gruppe nur 38,5 % der Patientinnen (901/2338) betraf. Die höchste Inzidenz für das Auftreten der Beschwerden lag für beide Gruppen im Zeitraum von 3 Monaten (Mieog 2012).

Veränderungen der Knochendichte und Frakturen

Aromatasehemmer bewirken eine Erniedrigung der Östrogenkonzentration und führen somit zu einer Verminderung der Knochendichte, während Tamoxifen eine knochenprotektive Wirkung zugeschrieben wird. Im Vergleich Anastrozol versus Tamoxifen im Rahmen der ATAC-Studie zeigt sich dementsprechend eine signifikante Häufung von Osteopenie und Osteoporose in der Anastrozolgruppe (11 % vs. 7%). Als Zeichen des erhöhten Knochenstoffwechsels als Effekt der Anastrozol-einnahme konnte ein Anstieg der alkalischen Phosphatase im Vergleich zu Tamoxifen gehäuft nachgewiesen werden. Auch Frakturen wurden signifikant häufiger in der Anastrozolgruppe berichtet (11 % vs. 8 %), wobei hier die jährliche Rate an Frakturen über den gesamten Behandlungszeit-

raum konstant blieb und nach Ende der Behandlung mit Anastrozol deutlich zurückging (Buzdar 2006). Ähnliches ergab ebenso die BIG 1-98 Studie, welche Tamoxifen vs. Letrozol untersuchte. Hier zeigte sich die höchste Inzidenz an Frakturen in der Gruppe der Patientinnen, die mit Letrozol über 5 Jahre adjuvant behandelt wurden (8,6 % nach 60 Monaten follow-up). Die niedrigste Frakturrate hatten die Frauen, die alleinig mit Tamoxifen über 5 Jahre therapiert wurden (5,8 % nach 60 Monaten follow-up). Bei Frauen die nach 2 Jahren Tamoxifentherapie auf Letrozol umgestellt wurden, zeigte sich eine ähnliche Inzidenz an Frakturen wie unter alleiniger Letrozoltherapie (9,4 % vs. 9,8 %) und die Frauen, die nach 2 Jahren Letrozol auf Tamoxifen umgestellt wurden, wiesen eine Frakturrate wie unter alleiniger Therapie mit Tamoxifen auf (7,5 % vs. 7,3 %). (Gaillard und Stearns 2011) (Mouridsen 2009) In der IES (Intergroup Exemestane Study) konnte gezeigt werden, dass innerhalb der ersten 6 Monate nach Switch auf Exemestan ein signifikanter Knochendichteverlust sowohl im Bereich der Lendenwirbelsäule als auch an der Hüfte eintrat. Nach einem mittleren Follow-up von 58 Monaten konnte anhand aller Studienteilnehmerinnen (n=4247) gezeigt werden, dass 162 (7%) der mit Exemestan therapierten Frauen versus 115 (5%) der Tamoxifengruppe Frakturen erlitten hatten (p=0,003) (Coleman 2007).

Gynäkologische Symptome

In verschiedenen Untersuchungen (ATAC, BIG 1-98, IES, MA. 17) konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Aromatasehemmern deutlich seltener vaginale Blutungen oder Ausfluss auftraten als bei Tamoxifen oder Plazebo (Cella und Fallowfield 2008). Zurückzuführen ist dieser Unterschied auf die östrogene Partialwirkung von Tamoxifen am Endometrium im Gegensatz zur uterinen Atrophie wie sie von Aromatasehemmern bewirkt wird. So kann auch das erhöhte Risiko des Endometriumkarzinoms unter Tamoxifen erklärt werden. In der 10-Jahres-Analyse der ATAC-Studie zeigte sich eine niedrigere Anzahl von Endometriumkarzinomen unter Anastrozol (6 vs. 24) (Cuzick 2010). Durch die Reduzierung der Östrogene im gesamten Organismus durch Aromatasehemmer kann es zu einer Verschlimmerung von Wechseljahrsbeschwerden wie vaginale Trockenheit, Atrophie oder Dyspareunie und damit zu einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität kommen. In der ATAC-Studie gab 1 Prozent der mit Anastrozol behandelten Patientinnen einen Rückgang der Libido an, während es in der mit Tamoxifen therapierten Patientengruppe nur 0,4 Prozent waren (Dent 2011).

Hitzewallungen als verbreitete Nebenwirkung der endokrinen Therapie des Mammakar-

zinoms wurden in allen klinischen Studien beobachtet. Hier zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten beim Einsatz von Anastrozol (35,7%) im Vergleich zu Tamoxifen (40,9%) (Dent 2011).

Lebensqualität

In sechs Studien wurde die Lebensqualität unter Aromatasehemmern mit unterschiedlichen Instrumenten untersucht und ausgewertet: MA. 17 (2005), IES (2004), ATAC (2006), einer Studie von Dixon et al. (2011), sowie zwei japanischen Studien: N-SAS BC 03 (2011) und N-SAS BC 04 (2012). Auf diese soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

In der MA. 17-Studie wurde nach 5-jähriger Tamoxifentherapie eine erweiterte Therapie mit Letrozol oder Placebo durchgeführt. Von insgesamt 5187 randomisierten Frauen, nahmen 3612 Patientinnen an der Teilstudie zur Lebensqualität teil, wofür zu Beginn, nach 6 Monaten und dann jährlich sowohl der SF-36 (Short Form 36-item Health Survey), als auch der MENQOL (Menopause Specific Quality of Life Questionnaire) beantwortet werden sollte. Die Ergebnisse zeigten, dass Letrozol im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Gesamtlebensqualität keinen Unterschied erbrachte. Allerdings gab es kleine signifikante Einschnitte in die Lebensqualität unter Letrozol, was zu Einschränkungen in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, Vitalität, sowie im vasomotorischen und sexuellen Bereich führte (Whelan 2005).

In der Intergroup Exemestane Study (IES) in der die adjuvante Therapie nach 2-3 Jahren Tamoxifen entweder mit Tamoxifen fortgesetzt oder auf Exemestan umgestellt wurde, wurde die Lebensqualität mittels FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) Fragebogen ermittelt. 582 der 4742 randomisierten Patientinnen nahmen an der, zu den Zeitpunkten vor Randomisierung, sowie nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten stattfindenden, Befragung teil. Es zeigte sich kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Therapiegruppen (Whelan und Pritchard 2006).

Die ATAC-Studiengruppe ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) veröffentlichte 2006 die 5-Jahres-Lebensqualitätsdaten, welche ebenso mit dem FACT-B plus endokriner Subskala erhoben wurden. Die primäre Studienpopulation umfasste für diese Teilstudie 335 Patientinnen in der Anastrozol – und 347 in der Tamoxifengruppe. Die Fragebögen wurden zu den Zeitpunkten Baseline, nach 3 und 6 Monaten und danach alle 6 Monate bearbeitet und die Auswertung ergab für den gesamten Zeitraum von 5

Jahren keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität der beiden Therapiegruppen (Cella 2006).

In der ALIQUOT-Studie (Anastrozol versus Letrozol: investigation into Quality of Life and Tolerability) verglichen Dixon et al. (2011) im Rahmen einer Crossover Studie mit Open-Label-Design Anastrozol und Letrozol bezüglich Lebensqualität und Verträglichkeit. Hierfür wurden 185 Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Rahmen der adjuvanten Therapie randomisiert entweder 12 Wochen Anastrozol gefolgt von 12 Wochen Letrozol einzunehmen oder in umgekehrter Reihenfolge. 106 der randomisierten Patientinnen erhielten das Präparat direkt im Anschluß an die operative Therapie, während die restlichen 75 Frauen es im Rahmen einer erweiterten adjuvanten Therapie nach abgeschlossenen 5 Jahren Tamoxifeneinnahme bekamen. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde auch hier der FACT-B plus ES eingesetzt. Die Ergebnisse erbrachten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität in den beiden Therapiegruppen (Dixon 2010).

Im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen erbrachte die japanische Studie N-SAS BC 03 (National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 03) einen statistisch signifikanten Vorteil der Tamoxifengruppe gegenüber der Anastrozolgruppe. In dieser open-label randomisierten klinischen Studie wurden rezidivfreie postmenopausale Patientinnen nach erfolgter operativer Therapie und anschließend erfolgter adjuvanter Tamoxifentherapie für 1-4 Jahre randomisiert, entweder Tamoxifen fortzusetzen oder auf Anastrozol umgestellt zu werden. Die 346 Patientinnen der Tamoxifengruppe und 348 der Anastrozolgruppe wurden gebeten zum Zeitpunkt der Randomisation, sowie nach 3, 12 und 24 Monaten Fragebögen zur Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES) und psychischen Belastung (CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression scale) zu beantworten. Es zeigten sich bezüglich der Lebensqualität signifikant bessere Ergebnisse in der Tamoxifengruppe, als bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen. Bezüglich der Ergebnisse zur psychischen Belastung gab es keine signifikanten Unterschiede in den Therapiegruppen (Ohsumi 2011).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die japanische Teilstudie N-SAS BC 04 (National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04) der internationalen TEAM-Studie (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational). In dieser open-label, randomisierten Multizenterstudie erhielten postmenopausale Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom eine adjuvante antihormonelle Therapie mit Tamoxifen, Exemestan oder Anastrozol .

Während des ersten Therapiejahres wurde mittels FACT-B, FACT-ES und CES-D die Lebensqualität und psychische Belastung evaluiert. Die Ergebnisse zeigten auch hier für japanische Frauen eine signifikant bessere Lebensqualität unter Tamoxifen als unter der Therapie mit Aromataseinhibitoren, wobei sich Anastrozol und Exemestan hinsichtlich der Lebensqualität nicht unterscheiden (Takei 2012).

1.3.3 Compliance unter Aromataseinhibitoren

Eine Vielzahl an Studien hat in der Vergangenheit belegt, dass eine mangelnde Compliance und Persistenz in der Einnahme von verordneten Medikamenten bei verschiedensten Erkrankungen zu einer Zunahme der Morbidität und Mortalität führt (Cramer 2008). In Industrieländern liegt die Compliance für Langzeittherapien bei chronischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 50%, in Entwicklungsländern ist sie noch deutlich niedriger anzusetzen (WHO 2003).

Definitionen

Die Compliance (syn. Adhärenz) ist laut ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) definiert als das Maß nach dem sich ein Patient in der Einnahme an das verordnete Intervall und die Dosis eines Medikamentes richtet. Sie wird über einen bestimmten Zeitraum gemessen und in Prozent angegeben (Cramer 2008).

Unter Persistenz versteht man, die Zeitdauer vom Beginn bis zum Abbruch einer Therapie. Definitionsgemäß wird sie als Zeiteinheit z.B. in Tagen oder Monaten angegeben (Cramer 2008).

Compliance in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Aufgrund sinkender Mortalität durch stetige medizinische Fortschritte in den letzten Jahren, rückt die Wichtigkeit der Compliance immer weiter in den Vordergrund (Albert 2008), (Hadj 2010). Nur Patienten, die empfohlene Therapien auch unter Alltagsbedingungen umsetzen, können von dieser positiven Mortalitätsentwicklung profitieren. In einer Untersuchung von Hershman et al. (2011) konnte anhand der Daten von 8769 untersuchten Mammakarzinompatientinnen gezeigt werden, dass Non-Compliance mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Hershman 2011).

In einer Übersichtsarbeit haben Murphy et al. (2012) basierend auf einer Recherche in

verschiedenen Datenbanken (Medline, PubMed, PsycINFO, CINAHL) Ergebnisse aus 29 nicht klinischen Studien zusammengefaßt, welche die Compliance und/oder Persistenz zur antihormonellen Therapie bei Brustkrebsüberlebenden untersucht haben. In den meisten Fällen war die Compliance definiert als $MPR \geq 80\%$. Die Complianceraten unter Tamoxifen variierten in den verschiedenen Studien zwischen 41 – 88% und unter der Therapie mit Aromatasehemmern von 50-91%. Während des ersten Jahres brachen 15-20% die Therapie mit Tamoxifen ab, bis zum Ende des letzten Jahres (Jahr 5) erhöhte sich die Rate auf 31-60%. Die Therapie mit Aromataseinhibitoren wurde von 5-25% der Patientinnen in den ersten beiden Jahren abgebrochen. Dieser Review zeigt, dass die Abbruchraten außerhalb von klinischen Studien deutlich höher sind, als dies innerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien der Fall war, die die Compliance nur als Nebenkriterium beobachteten. In den klinischen Studien wurde aufgezeigt, dass 8-28 % der Patientinnen die endokrine Therapie nicht für insgesamt 5 Jahre komplettierten wie empfohlen, im nichtklinischen Setting wurden Abbruchraten von 31-73% aufgezeigt (Murphy 2012).

In einer retrospektiven Datenbankanalyse von Hadji et al. (2013) wurde die Persistenz unter Tamoxifen- oder Aromataseinhibitoreinnahme untersucht. Innerhalb von 3 Jahren stieg die Abbruchquote unter Tamoxifen auf 52.2 %, unter Anastrozol auf 47 %, unter Exemestan auf 55.1 % und unter Therapie mit Letrozol auf 44.3 % (Hadji 2013).

Eine Studie mit 100 Mammakarzinompatientinnen von Ziller et al. (2009) untersuchte mithilfe von Patientenselbsteinschätzung und Rezeptkontrollen die Compliance unter der Therapie mit Tamoxifen oder Anastrozol (jeweils 50 Patientinnen). Laut Selbsteinschätzung stuften sich 100% der Patientinnen nach 12 Monaten Therapie als compliant ein. In der Rezeptkontrolle zeigte sich für Tamoxifen eine Compliancerate von 80%, für Anastrozol lediglich 69% (Ziller 2009).

Um zu prüfen, ob eine regelmäßige Kontaktaufnahme mit der Patientin und eine damit verbundene Motivation dieser eine Verbesserung der Compliance unter antihormoneller Therapie bewirkt, wurde 2006 die COMPAS-Studie ins Leben gerufen, aus deren Addendum die Daten dieser Arbeit stammen. Die Ergebnisse der Hauptstudie wurden im September 2013 im Journal BMC Cancer veröffentlicht. Diese monozentrische, dreiar-mige, randomisierte teilverblindete Studie untersuchte den Effekt einer schriftlichen oder mündlichen Patientenerinnerung im Vergleich zur Nachsorge ohne Erinnerungssystem in Bezug auf die Compliance unter endokriner Therapie mit einem Aromatase-

hemmstoff (vgl. hierzu Kapitel Stichprobe und Methoden). Ein Vergleich zwischen den einzelnen Interventionsgruppen in Hinblick auf die Compliance der jeweiligen Patientinnen erbrachte zwar Unterschiede zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe 48 %, schriftliche Intervention 64,7% und mündliche Intervention 62,7%), allerdings ohne statistische Signifikanz. Um die Tendenz der Ergebnisse zu verstärken wurde eine gepoolte Analyse durchgeführt, welche die beiden Interventionsgruppen zusammen gegen die Kontrollgruppe testete. Diese erbrachte eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,039$) (Ziller 2013).

Wie sich die Compliance nach 12 bzw. 24 Monaten Therapie mit Anastrozol auf die Knochendichte auswirkt, wurde anhand der Daten des COMPAS-Addendums bereits im Juni 2013 von Kalder et al. veröffentlicht. Es ließ sich, sowohl nach 12, als auch nach 24 Monaten aufzeigen, dass die therapietreue Patientengruppe einen höheren Knochenverlust aufwies, als die Patientinnen, die non-compliant waren (Kalder 2013).

In dieser Arbeit soll nun auf der Basis der Compliancedaten der COMPAS-Studie und denen des dazugehörigen Addendums aufgezeigt werden, in welcher Form mögliche Nebenwirkungen und Marker des Knochenstoffwechsels mit der Therapietreue interagieren.

1.4 Knochenstoffwechsel

Im Rahmen einer Mammakarzinomkrankung kann der Knochenstoffwechsel entweder durch die notwendige Tumorthherapie oder durch die Erkrankung selbst im Rahmen von ossären Metastasen beeinflusst werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss einer Therapie mit Aromatasehemmern auf Serumestradiol und Knochenstoffwechselparameter untersucht, um im Speziellen das Verhalten der einzelnen Parameter mit der Compliance zu vergleichen. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Entwicklung des Knochens und die Regulation des Knochenmetabolismus gegeben werden.

1.4.1 Entwicklung und Anatomie des Knochens

Das menschliche Skelett setzt sich aus etwa 200 Einzelknochen unterschiedlicher Größe und Gestalt zusammen und bildet zusammen mit Gelenken, Muskeln, Bändern und Sehnen den Bewegungsapparat. Neben seiner Stütz- und Fortbewegungsfunktion dient das Skelettsystem zum Schutz innerer Organe und erfüllt wichtige Aufgaben im Rahmen

der Blutbildung und des Mineralhaushaltes.

Knochenentwicklung

Es existieren 2 Formen der Knochenentwicklung: die desmale Ossifikation (direkte Knochenbildung) und die chondrale Ossifikation (indirekte Knochenbildung). Die desmale Ossifikation stellt die häufigste Art der Knochenentwicklung dar, hierbei entsteht Knochen direkt aus dem Mesenchym. Allerdings ist die Bildung von ganzen Knochen alleinig durch desmale Ossifikation auf Schädelknochen und z.B. Teile von Maxilla und Mandibula beschränkt. Bei der chondralen Ossifikation wird zunächst Knorpelgewebe gebildet, welches in weiteren Schritten durch Knochengewebe ersetzt wird. Man unterscheidet bei der chondralen Ossifikation wiederum 2 sich zeitlich nacheinander während der Fetalperiode abspielende Vorgänge: die perichondrale und die enchondrale Ossifikation, wobei erstere an der Diaphyse und zweite an der Epiphyse der Röhrenknochen zu finden ist. Sowohl bei der desmalen, als auch bei der chondralen Ossifikation entsteht zunächst unreifes Knochengewebe, welches aus Geflechtknochen besteht und im Laufe der ersten Lebensjahre durch Lamellenknochen ersetzt wird (Junqueira und Carneiro 1996), (Leonhardt 1990), (Hildebrandt 1997).

Aufbau eines Knochen

Unabhängig von der makroskopischen Erscheinungsform (kurz, lang, platt) bestehen alle Knochen aus einer Substantia compacta und einer Substantia spongiosa. Die Substantia compacta (syn. Substantia corticalis, Rindenschicht) ist eine Schicht dichten Knochens direkt unter dem Periost, welches als bindegewebige, gefäß- und nervenreiche Knochenhaut alle Knochen nahezu vollständig umgibt. Im Querschnitt ist die Kompakta aus immer wiederkehrenden Einheiten, den Osteonen aufgebaut. Diese Lamellensysteme bestehen aus Lamellen und Knochenkanälchen, wobei sich die Lamellen aus Kollagenfasern und Osteozyten zusammensetzen und die Knochenkanälchen in Havers- und Volkmann-Kanäle unterschieden werden. Die Havers-Kanäle (syn. Canales centrales) durchziehen das einzelne Osteon im Zentrum und enthalten Haversche Blutgefäße, sowie Nerven. Die Volkmann-Kanäle (syn. Canales perforantes) enthalten ebenfalls Blutgefäße und verbinden die einzelnen Osteone untereinander, sowie mit Gefäßen des Periosts und des Endosts, welches als Knocheninnenhaut die Kompakta umhüllt. Die Substantia spongiosa schließt sich als Bälkchensubstanz durch locker gebaute Knochenbälkchen der Kompakta an und füllt das Innere des Knochens. In den Hohlräumen

zwischen den Bälkchen der Spongiosa und in der Markhöhle der langen Röhrenknochen befindet sich das Knochenmark. Dabei unterscheidet man rotes, blutbildendes Knochenmark, welches nur in der Fetalzeit und im Kleinkindalter in allen Knochen vorkommt. Im Erwachsenenalter findet man es lediglich noch in spongiösen Knochen, während es in den Röhrenknochen vom gelben Knochenmark verdrängt wurde (Leonhardt 1990), (Lippert 1999).

Histologisch unterscheidet man Knochenzellen und Interzellulärsubstanz. Man unterscheidet Vorläuferzellen, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Vorläuferzellen findet man während des ganzen Lebens im Knochen, sie können sich in Osteoblasten umwandeln und sind vor allem für Knochenwachstum und Reparaturprozesse von Bedeutung. Osteoblasten findet man an der Oberfläche von Knochenbälkchen, wo sie als Knochenbildner die organischen Bestandteile der Knochengrundsubstanz bilden. Diese unverkalkte Interzellulärsubstanz nennt man auch Osteoid, welches zu 95% aus Kollagen Typ I und zu 5% aus Proteoglykanen besteht. Die Aktivität der Osteoblasten wird vor allem durch Hormone gesteuert. Sind die Osteoblasten ringsum von Grundsubstanz umgeben, werden sie zu Osteozyten, welche der Erhaltung des Knochens dienen. Sie zeichnen sich durch eine verminderte Syntheseaktivität gegenüber den Osteoblasten aus. Man unterscheidet hier osteoblastische Osteozyten, welche der Erhaltung der vorhandenen Grundsubstanz dienen und osteolytische Osteozyten, welche durch Abbau von Hartsubstanz Kalzium freisetzen können. Demgegenüber stehen die Osteoklasten mit ihrer Fähigkeit durch Sezernierung proteolytischer Enzyme Knochengrundsubstanz abzubauen. Die Interzellulärsubstanz setzt sich aus Mineralien (50%), Hydratationswasser (25%) und organischen Verbindungen (25%) zusammen. Im Bereich der Mineralien machen Phosphat (ca. 50%) und Kalzium (ca. 35%) den Hauptteil aus. Die verbleibenden 15% entfallen auf Zitrat, Karbonat, Nitrat, Natrium, Magnesium, Fluor und Spurenstoffe. Die Mineralien liegen in Form von Apatitkristallen vor, wobei Hydroxylapatit den Grossteil ausmacht. Diese Kristalle sind von einem Hydratmantel umgeben, der eine Voraussetzung für die Mobilisierung von Kalzium darstellt. Das organische Material wird, wie oben schon beschrieben, von den Osteoblasten gebildet. Hierbei überwiegt das Kollagen mit ca. 95%. Der Rest verteilt sich auf verschiedene Proteine wie Osteonectin, Osteocalcin, sowie auf kleinere Proteoglykane (Junqueira und Carneiro 1996).

1.4.2 Knochenmetabolismus und seine Regulation

Vor der Pubertät wird das Knochenwachstum nicht durch Sexualhormone gesteuert, sondern reguliert sich über genetische Prädisposition, den Einfluss von Kalzium und Vitamin D und die physikalische Belastung. Mit Beginn der Pubertät spielen zunehmend die Sexualhormone eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Es erfolgt eine sexuelle Differenzierung, wobei bei Frauen Östradiol und bei Männern Testosteron im Vordergrund steht. Weitere für den Knochenmetabolismus entscheidende Hormone sind Parathormon, Schilddrüsenhormone, Calcitonin, Somatotropin, Insulin und Glukokortikoide. Ebenso von Bedeutung sind eine Vielzahl an Vitaminen (v.a. Vitamin A, C, D) (Hadji 2010).

Im folgenden soll im Speziellen darauf eingegangen werden, wie die einzelnen Faktoren Wachstum und Umbau des Knochens beeinflussen.

Sexualsteroide

Östrogene wirken zum einen direkt rezeptorvermittelt auf Osteoblasten und Osteoklasten, zum anderen indirekt durch die Produktion von Mediatoren und Zytokinen, beispielsweise IGF 1 („insulin like growth factor 1“), Interleukin-1 und -6, TGF- β („transforming growth factor β “), Leptin, Neuropeptid Y (NPY), Tumornekrosefaktor (TNF), Rank-Ligand (Rankl) und Osteoprotegerin (OPG) auf den Knochenstoffwechsel (Hadji 2010).

Weiterhin greifen Östrogene über die Einflussnahme auf beispielsweise Calcitonin oder Parathormon in den Knochenstoffwechsel ein. Die Calcitoninfreisetzung wird über Östrogene stimuliert was wiederum die Osteoklastenaktivität hemmt. Die knochenabbauende Wirkung des Parathormons wiederum wird durch Östrogene inhibiert (Göretzlehner 2007).

Die Therapie mit Aromataseinhibitoren im Rahmen eines hormonsensitiven Mammakarzinoms wirkt sich über eine Hemmung der Aromatase gravierend auf den Östrogenspiegel aus. Mit Anastrozol kann beispielsweise eine 90%ige Suppression des peripheren Östrogenspiegels erreicht werden. Letrozol führt bei der postmenopausalen Mammakarzinompatientin zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Estradiol, Estron und Estronsulfat um 75-95% gegenüber des Ausgangswertes (Göretzlehner 2007).

Dass niedrige Östrogenspiegel mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen, zeigte die

Studie von Cummings et al. in einer Untersuchung von 247 postmenopausalen Frauen. Befand sich der Östrogenspiegel unterhalb der Nachweisgrenze ($<5\text{pg/ml}$), erlitten die Frauen mit etwa 2,5 höherer Wahrscheinlichkeit eine Wirbelkörperfraktur oder einen Oberschenkelhalsbruch, als Frauen mit höheren Östrogenspiegeln (Cummings 1998).

Nicht nur das Frakturrisiko steigt postmenopausal, ebenso steigt die Inzidenz der Osteoporose. In den ersten 5 Jahren postmenopausal sinkt die Knochendichte jährlich um circa 3 Prozent (Lux 2007). Dieser Effekt wird durch die Anwendung von Aromatasehemmstoffen noch zusätzlich gesteigert. In einem Review von Folestad et al.(2008) wurden verschiedenen Studien aufgezeigt, in denen die deutliche Abahme der Knochendichte unter der Therapie mit Aromatasehemmern deutlich gemacht werden konnte (Folkestad 2009). Dies wurde bereits im Kapitel 1.3.2 Nebenwirkungsprofil der Aromataseinhibitoren erläutert. Gestagene und Progesteron stimulieren die Osteoblastenaktivität und fördern somit den Knochenaufbau (Göretzlehner 2007).

Parathormon

Parathormon (syn. Parathyrin, PTH) ist ein in den Nebenschilddrüsen gebildetes Hormon des Calciumstoffwechsels. Es wird abhängig von der Calciumkonzentration im Serum freigesetzt. Bei niedrigen Calciumserumspiegeln wird die Produktion von Parathormon gesteigert, so dass über verschiedene Angriffspunkte Calcium mobilisiert wird. Im Knochen bewirkt PTH über eine Steigerung des Knochenabbaus eine Freisetzung von Calcium. In der Niere hemmt es die Phosphatresorption und erhöht somit die Calciumrückresorption. Desweiteren führt es ebenso in der Niere zu einer vermehrten Umwandlung von 25-Hydroxycolecalciferol zu Calcitriol und begünstigt somit die Rückresorption von Calcium aus dem Darm (Hildebrandt 1997), (Klinke und Silbernagl 1996).

Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 haben einen fördernden Einfluss auf Wachstum und Entwicklung. Liegt pränatal ein Hormonmangel vor, kann dies zu einem verzögerten Knochenwachstum führen. Durch eine Steigerung der Biosynthese von Somatotropin in der Hypophyse hat vor allem T3 einen fördernden Einfluss auf das Knochenwachstum. Liegt allerdings eine Hyperthreose vor, wirkt sich diese katabol auf den Knochenstoffwechsel aus und fördert damit die Entstehung einer Osteoporose (Klinke und Silbernagl 1996), (Herold 2002).

Calcitonin

Das Calcitonin ist auf den Knochenstoffwechsel bezogen der Gegenspieler des Parathormons. Das aus den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Hormon wird bei einer Hypercalcämie freigesetzt und führt über eine Einlagerung des überschüssigen Calciums in den Knochen und eine Hemmung der Osteoklasten zum Knochenaufbau. In Bezug auf die Niere wirkt das Calcitonin synergistisch zum Parathormon indem es ebenso die Phosphatausscheidung und Calciumrückresorption begünstigt (Klinke und Silbernagl 1996), (Hildebrandt 1997).

Somatotropin (STH; Wachstumshormon)

Das in den somatotropen Zellen der Hypophyse gebildete STH ist ein anaboles Hormon, das in der Leber die Produktion der Wachstumsfaktoren IGF1 und IGF2 (Insulin-like-growth-factor, syn. Somatomedine) stimuliert und mit diesen das Längenwachstum in der juvenilen Phase steuert. Im Wachstumsalter führt ein STH-Mangel zu Minderwuchs, eine Überproduktion zu Riesenwuchs. Eine Überproduktion im Erwachsenenalter z.B. durch STH-produzierende Tumoren führt über einen Wachstum an den nicht verknöcherten Zonen zu einer Akromegalie (Klinke und Silbernagl 1996), (Hildebrandt 1997).

Lange Zeit dachte man, dass ein Mangel an Wachstumshormon im Erwachsenenalter ohne Konsequenz bleibt. In den letzten 20 Jahren haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass ein STH-Mangel beim Erwachsenen zu mannigfaltigen klinischen Symptomen führt. Ein Somatotropinmangel führt zu einer Beeinflussung des Fettstoffwechsels zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und Gewichtszunahme. Zum anderen kommt es über ein Eingreifen in den Knochenstoffwechsel zur Abnahme der Knochendichte bis hin zur Ausbildung einer Osteoporose. Allgemeinsymptome wie Abnahme der Leistungsfähigkeit, depressive Stimmungslage und allgemeine Schwäche können auf einen Mangel an Wachstumshormon hinweisen. Es hat sich gezeigt, dass eine Substitution von rekombinantem humanen Wachstumshormon nicht nur das kardiovaskuläre Risikoprofil senkt, sondern auch zu positiven Effekten in Bezug auf den Knochenstoffwechsel, die Knochendichte, die kognitive Funktion und die Lebensqualität führt. In Hinblick auf den Knochenstoffwechsel führt die Substitutionstherapie zu einer Zunahme des Knochenumbaus. Sowohl die Marker des Knochenauf- als auch des -abbaus werden erhöht gemessen. Es kommt zu einer kurzfristigen weiteren Abnahme der Knochendichte, gefolgt von einem signifikanten Anstieg dieser, welcher nach 5-7

Jahren ein Plateau erreicht (Melmed 2013), (Appelman-Dijkstra 2013).

Insulin

Insulin, das Hormon des Glukosehaushaltes, wirkt sich anabol auf den Knochenstoffwechsel aus. Es führt zusammen mit STH zu einer Förderung des Längenwachstums (Klinke und Silbernagl 1996).

Glukokortikoide

Glukokortikoide wie Cortisol, Cortison und Corticosteron sind Steroidhormone, die in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden. Reguliert wird die Bildung über die Ausschüttung von CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus, welches wiederum die Bildung von ACTH (adrenocorticotropem Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen reguliert, welches die Nebennieren zur Synthese von Cortisol anregt. Über eine Hemmung der Osteoblasten und Aktivierung der Osteoklasten führen Glukokortikoide zur Förderung des Knochenabbaus und Hemmung des Knochenaufbaus. Eine weitere Wirkung der Glukokortikoide ist die Hemmung der Kalziumresorption aus dem Darm, sowie eine verminderte renale Kalziumrückabsorption und damit erhöhte Kalziumausscheidung, woraus wiederum eine erhöhte Knochenresorption resultiert (Klinke und Silbernagl 1996), (Keck 2008).

Vitamin D

Die D-Vitamine gehören zur Klasse der fettlöslichen Vitamine, wobei der wichtigste Vertreter das Cholecalciferol (Vitamin D3) ist, das aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin unter Einwirkung von UV-Strahlung entsteht. In weiteren Schritten wird das Cholecalciferol in der Leber bzw. der Niere zum biologisch aktiven Hormon, dem Calcitriol (1,25(OH)₂-Cholecalciferol, syn. D-Hormon) umgewandelt. Das Calcitriol beeinflusst neben Parathormon und Calcitonin den Calcium-Phosphathaushalt, in dem es durch die Bildung eines calciumbindenden Proteins eine Erhöhung der Calciumrückresorption aus dem Darm bewirkt und so zu einem Aufbau der Knochenmatrix durch Einbau des mobilisierten Calciums in den Knochen führt (Klinke und Silbernagl 1996), (Hildebrandt 1997).

1.4.3 Knochenumbaumarker

Die Parameter des Knochenumbaus lassen sich in 2 Substanzgruppen unterteilen und

können im Blut und Urin gemessen werden (siehe Tabelle 8). Zum einen handelt es sich um Enzyme, die bei der Knochenneubildung oder Knochenresorption beteiligt sind. Zum anderen findet man Metaboliten der Knochenmatrix, die im Rahmen des Abbaus oder der Neubildung anfallen (Bartl 2004).

Tabelle 8: Biochemische Marker des Knochenumbaus aus Osteoporose Manual (Bartl 2004)

Knochenresorption	Knochenformation
Blut Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) Freies Pyridinolin und Deoxypyridinolin N- und C-Telopeptide des Typ I Kollagens Cross-Links	Blut Gesamte und knochenspezifische alkalische Phosphatase Osteokalzin Prokollagen -I C- und N-terminale Extensionspeptide
Urin Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Nüchternurin Pyridinolin und Deoxypyridinolin Glykoside des Hydroxylysin N- und C-Telopeptide des Typ I Kollagens	

Parameter der Knochenneubildung

Zu den Markern der Knochenformation zählen die knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteokalzin, sowie die N- und C-terminalen Propeptide des Kollagen Typ I (P1NP, P1CP). Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Knochenformationsmarker P1NP gemessen.

Parameter des Knochenabbaus

Marker der Knochenresorption können zu einem im Urin nachgewiesen werden: Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Nüchternurin, Pyridinolin und Deoxypyridinolin, Glykoside des Hydroxylysin, sowie N- und C- Telopeptide des Typ-I-Kollagens. Im Blut lassen sich die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP), freies Pyridinolin und Deoxypyridinolin, sowie die N- und C- Telopeptide des Typ-I-Kollagens nachweisen. Die Telopeptide des Kollagen Typ I werden nach ihren endständigen Gruppen unterschieden:

- Amino -(N-)terminale Telopeptide (NTX, OSTEOMARK)
- Carboxy-(C-)terminale Telopeptide (CTX, CROSSLAPS) (Göretzlehner 2007)

Im Rahmen der Blutentnahme des COMPAS-Addendums wurde zur Erfassung der Knochenresorption CTX bestimmt.

1.4.4 Marker des Knochenumbaus unter Aromatasehemmertherapie

Eine Veröffentlichung von Kyvernitakis et al. aus Januar 2014 widmete sich der Bedeutung des BMI auf das Serum-Estradiol und die Knochenbaumarker bei postmenopausalen Frauen mit hormonsensitivem Mammakarzinom unter der Therapie mit Anastrozol. Die Untersuchung an 70 über 24 Monate mit Anastrozol behandelten Frauen zeigte, dass zu Beginn der Therapie ein signifikanter Unterschied bezüglich des Serumestradiols zwischen normal gewichtigen, übergewichtigen und adipösen Patientinnen bestand, der sich weder nach 12, noch nach 24 Monaten Therapie noch nachweisen ließ. In Bezug auf CTX bestand zu Beginn der Therapie ein signifikanter Unterschied zwischen normalgewichtigen und adipösen Patientinnen (0,33 vs. 0,21 ng/ml). Nach 12 und 24 Monaten zeigte sich hier allerdings ein BMI-unabhängiger Anstieg des Knochenabbaumarkers CTX. Vergleichbar verhielt sich der Knochenaufbaumarker P1NP. Auch hier konnten nach 12 und 24 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf den BMI gefunden werden (Kyvernitakis 2014). Eine Substudie der Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-Studie zeigte unter der Therapie mit Arimidex einen signifikanten Verlust an Knochendichte und einen signifikanten Anstieg des Knochenresorptionsmarker NTX im Vergleich zu Tamoxifen, welches eine Zunahme der Knochendichte und eine Abnahme des Knochenabbaus aufwies (ATAC Trialists' Group 2005). Im Rahmen der IES (Intergroup Exemestane Study) konnte zu allen Zeitpunkten ein Anstieg der Knochenresorptions- und Formationsmarker bei den Patientinnen, die Exemestan erhielten aufgezeigt werden (Coleman 2007).

In dieser Arbeit soll nun gezeigt werden, wie sich die Knochenbaumarker bei therapietreuen Patientinnen im Vergleich zu non-compliant Patientinnen verhalten.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Es soll aufgezeigt werden, ob sich nach einjähriger Therapie mit einem Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms ein Einfluss von möglichen Nebenwirkungen auf die Parameter der Compliance darstellen lässt. Die hierbei

untersuchten Nebenwirkungen beinhalten Items der Lebensqualität, Veränderungen des Schlafverhaltens, sowie die Einflussnahme der endokrinen Therapie auf Marker des Knochenstoffwechsels.

2 Stichprobe und Methoden

2.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 181 Patientinnen in die COMPAS-Studie aufgenommen, die aufgrund eines primären Mammakarzinoms eine adjuvante Therapie mit einem Aromatas-einhibitor erhielten. Die Diagnosestellung und Therapieeinleitung erfolgte unabhängig von der Studie, entsprechend den aktuellen Leitlinien. Allen teilnehmenden Patientinnen der Studie wurde eine zusätzliche Teilnahme am Addendum angeboten.

2.1.1 Einschlusskriterien

Es galten folgende Kriterien für den Einschluss einer Patientin in die Studie:

- Die Patientin wurde aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis liegt vor.
- Weibliches Geschlecht.
- Primäres Mammakarzinom mit Indikation zur Einleitung einer adjuvanten anti-hormonellen Therapie.
- Therapie mit einem Aromatasehemmstoff.
- Die Patientin ist in der Lage ihre Medikation selbständig und wie in den Empfehlungen der Fachinformation beschrieben einzunehmen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Galt für eine Patientin eines der folgenden Kriterien, wurde sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Die Patientin ist hospitalisiert, in einem Pflegeheim untergebracht oder die Medikation der Patientin wird durch einen ambulanten Pflegedienst oder vergleichbares unterstützt.
- Eine Demenzerkrankung oder vergleichbare mnestiche Störungen wurden diagnostiziert.
- Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des Studienarztes eine Teilnahme an dieser Untersuchung ausschließen.

- Bekannter Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus.

2.2 Ethik und Datenschutz

2.2.1 Ethikkommission

Die Studie wurde nach Genehmigung durch die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung des Fachbereichs der Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg unter Einhaltung der aktuellen Leitlinien durchgeführt.

2.2.2 Patienteninformation und Einverständnis

Nach ausführlicher und verständlicher Aufklärung durch den Studienarzt musste jede Patientin vor Einschluss in die Studie ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben. Der Inhalt der Aufklärung wurde auf der Einwilligungserklärung dokumentiert und wurde mit Datum und Unterschrift der Patientin und des Arztes vervollständigt. Im Studienordner sind die unterschriebene Einverständniserklärung, sowie ein Patienteninformationsblatt abgelegt. Die Patientin erhielt die Einwilligungserklärung in Kopie, sowie ein zusätzliches Patienteninformationsblatt.

Vor Einschluss in das oben bereits erwähnte Addendum erfolgte eine erneute Aufklärung eines Studienarztes über Zweck und Ablauf dieses und eine separate schriftliche Einwilligung. Auch hier wurde das Einverständnis von Patientin und Arzt unterschrieben und mit dem Datum versehen. Die Patientin erhielt eine separate Patienteninformation, sowie die Einwilligungserklärung in Kopie.

2.2.3 Datenschutz

Jede Patientin erhielt eine Patientennummer, welche über eine beim Studienleiter aufbewahrte Schlüsselliste zur Identifikation der jeweiligen Patientin genutzt werden kann. Alle erhobenen Daten wurden verschlüsselt im mit der Patientennummer gekennzeichneten Patientendokumentationsbogen (CRF, Case report form) dokumentiert. Die Schlüsselliste enthält zur Identifizierung der Patientin außer der Patientennummer den vollständigen Namen, das Geburtsdatum, sowie das Datum der Aufnahme in die Studie und muss nach Abschluss der Studie 15 Jahre lang aufbewahrt werden.

2.3 Studiendesign und -ablauf

2.3.1 Studiendesign

Bei der Hauptstudie handelt es sich um einen monozentrischen, dreiarmligen, teilverblinden, randomisierten Parallelgruppenvergleich über 12 Monate mit einer sekundären Auswertung nach 24 Monaten (siehe Abbildung 2).

2.3.2 Studienablauf

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patientinnen durch Erinnerung und Information in ihrer Therapietreue unterstützt. Die Rekrutierung der Patientinnen erfolgte über die interdisziplinäre Tumorkonferenz der Universitätsfrauenklinik Marburg. Allen Patientinnen, denen aufgrund eines primären Mammakarzinoms nach Tumorboardentscheidung die endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmstoff empfohlen wurde, sollte die Möglichkeit gegeben werden an der COMPAS-Studie teilzunehmen. Nach Aufklärung der Patientin und Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, wurde die Randomisierung in einen der drei Studienarme vorgenommen. Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung durch das Zentrum für medizinische Biometrie der Universität Marburg. Hierbei erhielt Gruppe 1 keine Intervention, Gruppe 2 eine schriftliche Intervention im Sinne von Serienbriefen mit Erinnerung und Informationsinhalten und Gruppe 3 eine standardisierte telefonische Erinnerung sowie mündliche Informationen. Die Interventionen im Sinne von Erinnerung und Information wurden in Anlehnung an lernpsychologische Theorien und nach dem Prinzip der variablen intermittierenden Verstärkung im ersten Jahr in sich verdoppelnden Abständen durchgeführt, um somit die größtmögliche Wirkung bei guter Praktikabilität zu erzielen. So wurden im ersten Jahr 1, 2, 10, 20 und 33 Wochen nach Beginn der Therapie mit einem Aromataseinhibitor und im zweiten Jahr im Monat 15, 18 und 21 die Informationsbriefe versendet bzw. die Erinnerungstelefonate geführt.

Nach 12 Monaten AI-Therapie, sowie nach 24 Monaten wurden der Patientin, nach erfolgter telefonischer Einverständniserklärung, Fragebögen zugesandt, welche mit ihr in einem zweiten Telefongespräch durch einen der Studienärzte im Sinne eines Telefoninterviews durchgesprochen wurden. Nach Abschluss dieses Telefonvisits wurde eine telefonische Rezeptkontrolle bezüglich des AI bei den, durch die Patientin angegebenen, verschrei-

benden Ärzten durchgeführt.

Es handelt sich bei dieser Studie um eine teilverblindete Untersuchung, da eine Verblindung der Patientin hinsichtlich der Intervention nicht möglich war und auch der betreuende Studienarzt nicht verblindet werden konnte. Die Bewertung der Compliance durch den Auswerter konnte allerdings verblindet erfolgen, da dieser die Einstufung compliant/non-compliant ohne Kenntnis der Intervention vorgenommen hat.

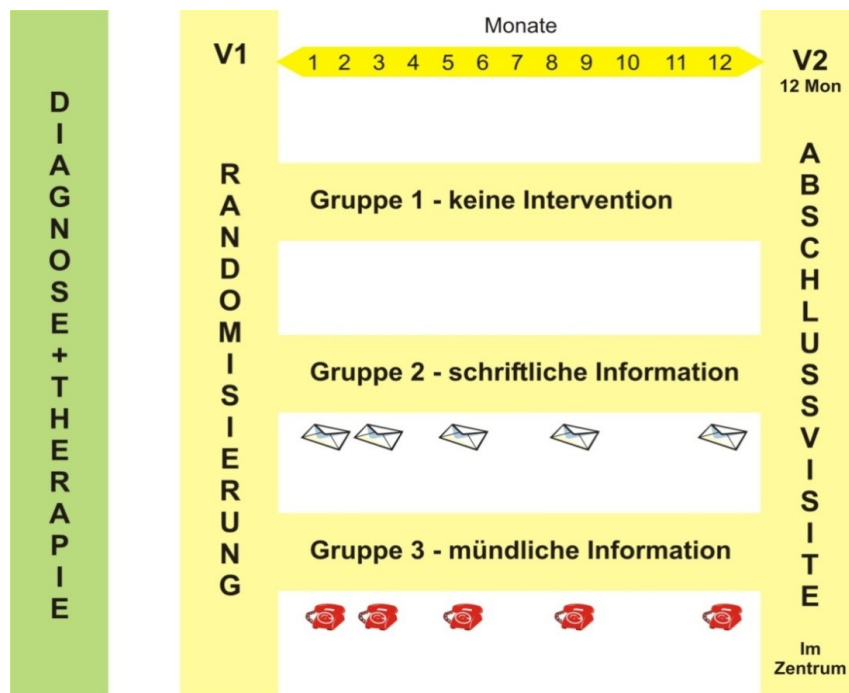


Abbildung 2: Studiendesign (aus Kyvernitakis, 2012)

2.3.3 Addendum

Des weiteren wurde der Patientin die Teilnahme an einer ergänzenden Untersuchung, die Inhalt dieser Arbeit ist, angeboten. Das ursprüngliche Studiendesign wurde durch das Addendum nicht verändert, sondern nur durch weitere Fragebögen und eine Blutentnahme ergänzt. Die Teilnahme war freiwillig und hatte keinen Einfluß auf die Weiterführung der Hauptstudie. Im Rahmen dieser zusätzlichen Untersuchung wurde nach 12-Monaten eine Knochendichtemessung und eine Befragung zum Auftreten von Nebenwirkungen zu Arthralgien, Myalgien, Depression, Schmerzen, sowie zum Schlafverhalten mittels standardisierter, evaluierter Fragebögen (siehe Anhang) durchgeführt. Anschließend erfolgte eine venöse Entnahme von 10ml Blut, um dieses hinsichtlich von Markern des Knorpelstoffwechsels zu untersuchen.

Ziel des Addendums ist die Untersuchung, ob eine einjährige Therapie mit AI zu Ar-

thralgien, Myalgien, Depression, Schmerzen sowie zu Veränderungen des Schlafverhaltens führt und ob dies einen Einfluss auf die Therapietreue im Sinne der Hauptstudie hat

2.3.4 Datenerhebung und Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte durch standardisierte Telefoninterviews, sowie standardisierte Fragebögen. Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte mittels standardisierter Prüfbögen (case report forms, CRFs).

Folgende Daten wurden bei Einschluß der Patientin erhoben:

- Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung
- Ein- und Ausschlußkriterien
- Tumordaten
- Daten zur Primärtherapie
- Menopausenstatus
- Adjuvante Therapie
- Nebendiagnosen und Begleitmedikation
- Randomisierung

Nach 12 Monaten wurden durch Telefoninterview und Fragebögen, sowie bei Teilnahme des Addendums im persönlichen Gespräch folgende Daten erhoben:

- Krankheitsverlauf
- Teilnahme am Disease-Management-Programm (DMP) und/oder einer klinischen Studie
- Familiäres Brustkrebsrisiko
- Bildungsstand und Beruf
- Anzahl der Kinder
- Zufriedenheit mit Erinnerungssystem
- Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (siehe Anhang)
- Compliance bezüglich des Aromatasehemmers

- Osteodensitometrie
- Blutentnahme
- Gesundheitsfragenbogen EQ-5D (siehe Anhang)
- Fragebogen zu Gesundheit in Beruf und Alltagsleben IRES 3.2
- Schlafqualitäts-Fragebogen PSQI (siehe Anhang)

Für diese Arbeit von Bedeutung sind bis auf die allgemeinen Daten der COMPAS-Studie der Gesundheitsfragebogen EQ-5D zur Erfassung der Lebensqualität, sowie der Schlafqualitäts-Fragebogen PSQI.

Der EQ-5D ist ein eindimensionaler Fragenbogen der EuroQol Group, der anhand der 5 Items Beweglichkeit/Mobilität, für sich selbst sorgen, alltägliche Arbeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit die Lebensqualität eines Patienten abfragt. Der best mögliche Wert hierbei ist 5, ein Wert von 15 gibt die schlechteste Lebensqualität an. Außerdem wird die Patientin noch aufgefordert ihren aktuellen Gesundheitsszustand auf einer Skala anzugeben, die mit 0 den schlechtest denkbaren und mit 100 den best denkbaren Gesundheitszustand abbildet (Fragebogen siehe Anhang).

Im Rahmen des Schlafqualitäts-Fragebogen PSQI (Pittsburgh Schlafqualitätsindex) werden insgesamt 18 Items den 7 Komponenten Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit zugeordnet. Jede Komponente kann einen Wertebereich von 0-3 annehmen, so dass der Gesamtscore von 0-21 variieren kann, wobei ein höherer Wert mit einer niedrigeren Schlafqualität einhergeht (Fragebogen siehe Anhang) (Buysse 1989).

2.4 Laborparameter

Im Rahmen des Addendums wurden bei den Patientinnen bei Studienbeginn, sowie nach 12 Monaten 10 ml venöses Blut entnommen und folgende Parameter bestimmt:

- Estradiol, FSH, LH, DHEA-S, Testosteron, SHBG
- Vitamin D total, PTH-intakt
- CrossLaps, PINP

Für diese Arbeit insbesondere von Bedeutung sind Estradiol, CrossLaps (CTX, Car-

boxy-(C-)terminale Telopeptide als Marker des Knochenabbaus) und P1NP (N-terminale Propeptide des Kollagen Typ I als Marker der Knochenneubildung). Alle drei Parameter wurden mittels ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) der Firma Roche Diagnostics GmbH bestimmt. Die untere Nachweisgrenze für Estradiol beträgt hierbei 5pg/ml, für CrossLaps 0,01ng/ml und für P1NP 5ng/ml.

2.5 Statistik

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS, Version 20) unter dem Betriebssystem Windows 7. Bei normalverteilten Variablen kam als parametrisches Testverfahren die ANOVA (one-way analysis of variance) zur Bestimmung der statistischen Signifikanz zum Einsatz. Als nichtparametrische Testverfahren bei Fehlen der Normalverteilung wurden der Kruskal-Wallis-Test, der Wilcoxon-Test oder der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt, so dass bei einem p-Wert von $\leq 0,005$ (5%) von statistischer Signifikanz ausgegangen werden kann.

Die statistische Betreuung erfolgte durch Herrn Dr. Olaf Hars, Berlin.

2.6 Compliance

2.6.1 Compliancemesung

Die Compliance wurde in dieser Studie über 2 Methoden gemessen – Patientenselbsteinschätzung und Rezeptkontrolle. Für ersteres wurde nach 12 Monaten ein Fragebogen durch die Patientin selbst ausgefüllt. Zusätzlich erfolgte zu diesem Zeitpunkt ein standardisiertes Arztgespräch, welches die Bewertung der Patientenselbsteinschätzung ermöglichte. Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie angaben 80% und mehr der Tabletten eingenommen zu haben.

Im Rahmen der Rezeptkontrolle wurden nach 12 Monaten alle verordneten Rezepte registriert und ausgegebene Probepackungen erfasst. Hierfür wurden alle mitbeteiligten behandelten Ärzte telefonisch miteinbezogen. Aus der Anzahl der Tabletten und den Tagen seit Behandlungsbeginn, wurde dann die MPR (Medication possession ratio) berechnet. Über die Rezeptkontrolle wurden die Patientinnen als compliant eingestuft, wenn 80% der Tabletten verordnet wurden.

Die beiden Messmethoden wurden gekoppelt, so dass nur die Patientinnen als compliant gewertet wurden, welche sowohl in der Selbsteinschätzung als auch über die Rezeptkontrolle compliant eingestuft wurden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Compliancebestimmung

Patientenreport	+	+	-	-
Rezeptkontrolle	+	-	+	-
Compliant	Ja	Nein	Nein	Nein

2.6.2 Complianceberechnung

Die Auswertung der Daten machte das Miteinbeziehen zusätzlicher Faktoren in die Berechnung der Compliance aus den Rezeptdaten erforderlich. Die schlussendlich zur Berechnung der Compliance verwendete Formel lautet:

MZe = (MZ0 – GAP – ÜBER) dividiert durch Tda bzw TDb

TD = Therapiedauer in Wochen

TDa = Individuelle Therapiedauer: Datum letzte Visite abzüglich Therapiebeginn in Wochen

TDb = Statistische Therapiedauer: 52 Wochen

MZ0 = Anzahl aller verordneten Therapiemedikamente inklusive Probepackungen

GAP = Summe der Wochen, in welcher eine Patientin rechnerisch keine Medikamente zur Einnahme zur Verfügung hatte

ÜBER = Anzahl der übrigen Therapiemedikamente nach Einjahresabschlussvisite

MZe = errechnete letztendliche Anzahl an Therapiemedikamenten

Therapiedauer

Die statistische Therapiedauer umfasste 52 Wochen. In Tabelle 10 ist die Therapiedauer in Abhängigkeit der Interventionsgruppen aufgezeigt. Es stellen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Therapiedauer dar. Dies wurde per Kruskal-Wallis-Test geprüft ($\chi^2=0,434$; $p=0,805$), da die Therapiedauer nicht hinreichend normalverteilt ist.

Tabelle 10: Therapiedauer

Kontrollen N=51					Schriftlich N=51					Mündlich N=53					Gesamt N=155				
Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max
55,0	6,0	54,1	42,0	91,4	55,1	4,6	54,1	48,4	76,3	54,5	3,3	53,9	49,4	68,0	54,8	4,7	54,1	42,0	91,4

Die individuelle Therapiedauer berechnet sich aus dem Datum der letzten Visite abzüglich des Therapiebeginns in Wochen. Hierfür wurde nicht das Randomisierungsdatum verwendet, da dieses teilweise stark vom Therapiebeginn abweicht.

GAP

Ein GAP entsteht wenn der Patientin zwischen zwei Rezeptkontrollen die Medikamente ausgegangen sind, wenn also Rezeptdatum 2 – Rezeptdatum 1 mehr Tage enthielt als der Patientin Medikamente zur Verfügung standen. Mitberücksichtigt in der Berechnung der GAPS wurden noch vorhandene Tabletten aus vorherigen Rezepten.

Tabelle 11 kann man entnehmen, dass es bei der Hälfte der Patientinnen zu einem solchen GAP kam. Der Chi-Test ($\chi^2=0,34$; $p=0,72$) zeigte keinen signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den einzelnen Interventionsgruppe. Auch bezüglich der mittleren GAP-Dauer konnte per Kruskal-Wallis-Test ($\chi^2=0,42$; $p=0,81$) keine Signifikanz in den Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen gezeigt werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 11: Häufigkeit des Auftretens von GAPS

	Kontrollen		Schriftlich		Mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	22	43,1	27	52,9	27	50,9	76	49,0
1	18	35,3	13	25,5	16	30,2	47	30,3
2	7	13,7	10	19,6	7	13,2	24	15,5
3	3	5,9	1	2,0	3	5,7	7	4,5
4	1	2,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0

Tabelle 12: Mittlere GAP-Dauer nach Interventionsgruppe

Kontrollen (N=29)					Schriftlich (N=24)					Mündlich (N=25)					Gesamt (N=78)				
Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max
-76,1	79,9	-48,0	-295,0	-1,0	-72,5	78,5	-44,0	-344,0	-2,0	-54,5	51,2	-45,0	-194,0	-3,0	-68,1	71,2	-44,5	-344,0	-1,0

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

3.1.1 Ein-/Ausschlusskriterien und Interventionsgruppen

Es wurden vom 03.04.2006 bis 18.12.2008 181 Patientinnen in die COMPAS-Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien wurden von 10 Patientinnen nicht erfüllt, größtenteils (7/10) wurde die Einverständniserklärung zurück gezogen (siehe hierzu Tabelle 13).

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien

	ja		nein	
	N	%	N	%
Pat. aufgeklärt und schriftlich einverstanden	171	94,5	10	5,5
weiblich	181	100,0	0	0,0
Behandlbedürft. MammaCa	181	100,0	0	0,0
Aromatasetherapie	181	100,0	0	0,0
Pat Med selbsteinnahme	180	99,4	1	0,6
Med fremdverabreichung	1	0,6	180	99,4
Pat dement	0	0,0	181	100,0
Ausschluss wegen Krankheit	2	1,1	179	98,9
Abusus	0	0,0	181	100,0
Pat erfüllt Einschlusskriterien	171	94,5	10	5,5

Die Randomisierung in die 3 Gruppen schriftliche Intervention, mündliche Intervention und Kontrolle kann Tabelle 14 entnommen werden.

Schaut man sich nun die Erfüllung der Einschlusskriterien bei den einzelnen Interventionsgruppen an (Tabelle 15), sieht man keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 14: Interventionsgruppen

	N	%
Verweigert	7	3,9
Kontrollgruppe	57	31,5
mündliche Intervention	59	32,6
schriftliche Intervention	58	32,0
Gesamt	181	100,0

Tabelle 15: Erfüllung der Einschlusskriterien nach Interventionsgruppe

	Verweigert	Kontrollen	mündliche	schriftliche	Gesamt
	N	N	N	N	N
nein	7	0	2	1	10
ja	0	57	57	57	171
Gesamt	7	57	59	58	181

3.1.2 Alter und Menopausenstatus

Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs aufgezeigt nach Randomisierung in die Interventionsgruppen zeigt keine signifikanten Mittelwertunterschiede (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Alter

Kontrollen			mündliche			schriftliche			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
57	62,5	8,5	57	64,1	9,8	57	63,2	8,1	171	63,3	8,8

3.1.3 Ausbildung und Beruf

In Tabelle 17 ist die Berufsausbildung sowohl der gesamten Studienpopulation, als auch schon aufgeteilt in die Interventionsgruppen dargestellt.

Tabelle 17: Berufsausbildung

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
abgeschlossene Lehre	26	50,0	28	51,9	33	61,1	87	54,4
Fachhochschule	3	5,8	0	0,0	0	0,0	3	1,9
Universität	8	15,4	5	9,3	2	3,7	15	9,4
sonstige	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,6
keine	14	26,9	21	38,9	19	35,2	54	33,8
Gesamt	52	100,0	54	100,0	54	100,0	160	100,0

Es zeigt sich, dass ein Drittel der Patientinnen angegeben hat keinen Beruf erlernt zu haben. In der Kontrollgruppe kommen gehäuft Fachhochschul- und Universitätsabschlüsse vor. Insgesamt zeigt ein Chi2-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede, wobei in fast 50% der Zellen die Fallzahlen unter N=5 liegen, so dass der Test nur als Trendgeber zugelassen ist.

Tabelle 18 zeigt die berufliche Tätigkeit der Studienteilnehmerinnen bei Einschluss in die Studie. Ein Chi2-Test zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

Tabelle 18: Aktuelle berufliche Tätigkeit

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Rentnerin	30	55,6	28	51,9	34	61,8	92	56,4
Hausfrau	8	14,8	10	18,5	10	18,2	28	17,2
berufstätig	16	29,6	16	29,6	11	20,0	43	26,4
Gesamt	54	100,0	54	100,0	55	100,0	163	100,0

3.1.4 Nebendiagnosen und medikamentöse Begleittherapie

In Tabelle 19 ist die Gesamtzahl der Begleitdiagnosen dargestellt, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Interventionsgruppen zeigen. Dies spiegelt sich ebenso in der durchschnittlichen Medikamentenzahl wieder, welche in Tabelle 20 aufgeführt wird. Auch hier gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 19: Gesamtzahl Nebendiagnosen

Kontrollen			mündlich			schriftlich			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
56	5,1	3,2	56	5,2	3,6	56	5,2	3,1	168	5,2	3,3

Tabelle 20: Durchschnittliche Medikamentenzahl

Kontrollen			schriftlich			mündlich			Gesamt		
N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
61	2,5	3,1	54	2,6	2,8	54	2,4	2,4	169	2,5	2,8

3.1.5 Wirkstoff des Aromatasehemmers

In der Wahl des Aromatasehemmers zeigte sich, dass 92,5 % (161/174) der Patientinnen Anastrozol erhielten. Es gab keine Mittelwertunterschiede zwischen den drei Interventionsgruppen (siehe Tabelle 21)

Tabelle 21: Wirkstoff des Aromatasehemmers

	Kontrollen		schriftlich		mündlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anastrozol	50	87,7	56	94,9	55	94,8	161	92,5
Examestan	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	0,6
Letrozol	5	8,8	3	5,1	2	3,4	10	5,7
Tamoxifen	1	1,8	0	0,0	1	1,7	2	1,1
Gesamt	57	100,0	59	100,0	58	100,0	174	100,0

3.2 Compliance

Die Berechnung der Compliance erfolgte zum einen über die Auswertung der Patientenselbsteinschätzung, zum anderen zur Objektivierung über eine Rezeptkontrolle. Im Folgenden wird ein grober Überblick über die Daten der Compliance im Rahmen dieser Studie aufgezeigt. So soll ein Nachvollziehen der im Verlauf aufgeführten Ergebnisse des Addendums, welche sich dann im einzelnen auf diese Compliancedaten beziehen, ermöglicht werden. Für eine detaillierte Beschreibung der Compliancedaten der COM-PAS-Studie wird auf die Dissertation „Einfluss einer schriftlichen oder mündlichen Patientenerinnerung unter Alltagsbedingungen auf die Compliance hinsichtlich der Einnahme eines Aromatasehemmers in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im Vergleich zur Standardaufklärung, im Rahmen der Versorgungsforschung“

von Ioannis Kyvernitis verwiesen (Kyvernitis 2012).

3.2.1 Compliance über Patientenselbsteinschätzung

Tabelle 22: Patient self report: Tabletteneinnahme

	Kontrollen		mündliche		schriftliche		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
keine (0)	1	1,9	1	1,9	0	0,0	2	1,2
wenige (1-9)	0	0,0	2	3,8	0	0,0	2	1,2
weniger als die Hälfte (10-24)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ca. die Hälfte (25-28)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
mehr als die Hälfte (29-41)	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,6
fast alle (42-51)	8	15,1	8	15,1	9	16,4	25	15,5
alle (52)	43	81,1	42	79,2	46	83,6	131	81,4
Gesamt	53	100,0	53	100,0	55	100,0	161	100,0

Tabelle 23: Patient self report: Compliance

	Kontrollen		mündlich		schriftlich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
non-compliant	2	3,8	3	5,7	0	0,0	5	3,1
compliant	51	96,2	50	94,3	55	100,0	156	96,9
Gesamt	53	100,0	53	100,0	55	100,0	161	100,0

Aus den Patientenangaben zur Selbsteinschätzung ihrer Tabletteneinnahme (siehe Tabelle 22) und der Definition, dass eine Patientin als compliant angesehen wird, wenn sie 80% oder mehr Tabletten eingenommen hat (in Tabelle 22: fast alle/alle), leitet sich eine Compliance bei 96,9% der Patientinnen ab. Betrachtet man nun die Patientenselbsteinschätzung unterteilt in die drei Interventionsgruppen (Tabelle 23), liefert ein Chi2-Test keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede ($\chi^2=3,68$; $p=1,26$) zwischen den Interventionsgruppen.

3.2.2 Compliance über Rezeptkontrolle

Die Compliance-Berechnung erfolgt gemäß der im Kapitel Stichprobe und Methoden

angegebenen Rechenregeln. In Abhängigkeit nach Interventionsgruppe ergeben sich die in Tabelle 24 aufgeführten Häufigkeiten für die Compliance, wobei zum einen die Compliance statisch bei festgelegten 52 Wochen Therapiedauer und zum anderen die Compliance individuell nach tatsächlicher Therapiedauer angegeben ist.

Tabelle 24: Compliance nach Rezeptkontrolle (statisch 52 Wochen und individuell)

		Kontrollen		Schriftliche		Mündliche		Gesamt	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Compliance statisch bei festgelegten 52 Wochen Therapiedauer	non-compliant	21	41,2	18	35,3	19	35,8	58	37,4
	compliant	30	58,8	33	64,7	34	64,2	97	62,6
	Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0
Compliance individuell nach tatsächlicher Therapiedauer (mind. 42 Wochen)	non-compliant	27	52,9	18	35,3	20	37,7	65	41,9
	compliant	24	47,1	33	64,7	33	62,3	90	58,1
	Gesamt	51	100,0	51	100,0	53	100,0	155	100,0

Der Chi²-Test liefert keine statistisch signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Interventionsgruppen für die Compliance nach Rezeptkontrolle. Sowohl, wenn die Compliance aus der Anzahl der verordneten Medikamente während der Therapiedauer statisch (mit 52 Wochen festgelegt) oder individuell (aufgrund der tatsächlichen Therapiedauer) berechnet wird ($\chi^2=0,462$; $p=0,794$) respektive ($\chi^2=3,84$; $p=0,155$).

Vergleicht man nun die Gruppen bezüglich der individuellen Compliance im Chi²-Test untereinander, so zeigt sich, dass zwischen Kontrolle und schriftlicher Interventionsgruppe ($\chi^2=2,866$; $p=0,090$) eine marginale Signifikanz erreicht wird. Demgegenüber zeigt sich weder zwischen Kontrolle und mündlicher Interventionsgruppe ($\chi^2=1,88$; $p=0,170$), noch zwischen schriftlicher und mündlicher Interventionsgruppe ($\chi^2=111$; $p=0,739$) ein Hinweis auf statistische Signifikanz.

Es fällt auf, dass die individuelle Compliance als Berechnungsgrundlage der Compliance einen fast schon marginal signifikanten Verteilungsunterschied zeigt, der vor allem bei der deutlich niedrigeren Compliance der Kontrollen liegt. Da davon ausgegangen werden kann, dass die individuelle Therapiedauer die Compliance wahrheitsgetreuer abbildet, kommt für alle folgenden Auswertungen die Compliance mit individueller Thera-

piedauer als Compliance-Variable durch Rezeptkontrolle zum Einsatz.

3.3 Addendum

Das Addendum umfasst eine Knochendichtemessung, eine venöse Blutentnahme sowie die Daten aus verschiedenen Fragebögen zum Auftreten von Nebenwirkungen nach einjähriger Therapie mit einem Aromataseinhibitor (siehe hierzu Stichprobe und Methoden). Es liegen 123 eingetragene Datensätze zum Addendum vor, zu denen allerdings nur bei 108 Patientinnen Aussagen zur Compliance gemacht werden können, da zu den übrigen keine Rezeptdaten vorliegen.

3.3.1 Lebensqualität und Compliance

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung EQ-5D

	keine Probleme		einige Probleme		große Probleme		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mobilität	84	68,3	38	30,9	1	0,8	123	100,0
Für sich selbst sorgen	112	91,1	9	7,3	2	1,6	123	100,0
Alltägliche Tätigkeiten	71	57,7	49	39,8	3	2,4	123	100,0
Schmerzen/ körperl. Beschwerden	17	13,8	88	71,5	18	14,6	123	100,0
Angst/ Niedergeschlagenheit	65	52,8	46	37,4	12	9,8	123	100,0

Für die Erfassung der Lebensqualität wurde der Gesundheitsfragebogen EQ-5D genutzt. Dieser erfasst in den fünf Dimensionen Mobilität, für sich selbst sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst den Gesundheitszustand. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Items kann Tabelle 25 entnommen werden. Tabelle 26 zeigt die Mittelwerte der 5 Items in Abhängigkeit der Interventionsgruppen auf. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt für keine der Items signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

Tabelle 26: EQ-5D nach Interventionsgruppen (Mittelwerte)

	Kontrollen N=33		Schriftlich N=37		Mündlich N=38		Gesamt N=108	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mobilität	0,39	0,50	0,41	0,55	0,18	0,39	0,32	0,49
Für sich selbst sorgen	0,09	0,29	0,14	0,42	0,05	0,23	0,09	0,32
Alltägliche Tätigkeiten	0,42	0,50	0,46	0,51	0,45	0,55	0,44	0,52
Schmerzen/Körperliche Beschwerden	1,03	0,47	1,16	0,65	0,89	0,51	1,03	0,55
Angst/Niedergeschlagenheit	0,58	0,56	0,68	0,78	0,39	0,59	0,55	0,66
Aktueller Gesamtgesundheitszustand [0-100]	70,5	16,2	66,1	24,2	70,9	19,4	69,1	20,2

Tabelle 27: EQ-5D nach Compliance (Mittelwerte)

	non-compliant N=41		compliant N=67		Gesamt N=108	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Mobilität	0,27	0,45	0,36	0,51	0,32	0,49
Für sich selbst sorgen	0,15	0,42	0,06	0,24	0,09	0,32
Alltägliche Tätigkeiten	0,44	0,50	0,45	0,53	0,44	0,52
Schmerzen/Körperliche Beschwerden	0,93	0,52	1,09	0,57	1,03	0,55
Angst/Niedergeschlagenheit	0,51	0,64	0,57	0,68	0,55	0,66
Aktueller Gesamtgesundheitszustand [0-100]	71,1	23,0	67,9	18,4	69,1	20,2

Vergleicht man nun die Items der Lebensqualität zwischen den compliant und non-compliant Patientinnen, erhält man die Werte der Tabelle 27. Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt für keine der Items signifikante Gruppenunterschiede zwischen compliant und non-compliant Patientinnen.

3.3.2 Schlafverhalten und Compliance

Probleme bezüglich des Schlafverhaltens unter Aromataseinhibitorthherapie wurden mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) abgefragt (Tabelle 28).

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt für keine der Skalen signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen, allerdings zeigen die Kontrollen geringere Schlafdauer, die

Mündliche Gruppe die geringsten Schlafstörungen und die Schriftliche Gruppe den häufigsten Schlafmittelkonsum. Diese Trendwerte sind allerdings statistisch nicht signifikant. Auch eine Posthoc-Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney ($Z=1,89$; $p=0,058$) erbrachte nur für Schlafstörungen einen marginal signifikanten Unterschied zwischen der schriftlichen und mündlichen Interventionsgruppe.

Tabelle 28: PSQI Komponenten und Gesamtwert nach Interventionsgruppen

	Kontrollen			Schriftlich			Mündlich			Gesamt		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Schlafqualität	34	1,3	0,6	38	1,3	0,8	38	1,2	0,5	110	1,3	0,6
Schlaflatenz	34	1,5	1,1	38	1,4	1,0	38	1,4	1,0	110	1,4	1,0
Schlafdauer	34	1,0	1,0	38	0,7	0,9	38	0,7	0,8	110	0,8	0,9
Schlafeffizienz	34	1,4	1,2	38	1,2	1,1	38	1,1	1,2	110	1,2	1,2
Schlafstörungen	34	1,3	0,5	38	1,4	0,6	38	1,1	0,5	110	1,3	0,5
Schlafmittelkonsum	34	0,1	0,6	38	0,5	1,1	38	0,2	0,7	110	0,3	0,8
Tagesschläfrigkeit	34	0,9	0,7	38	0,9	0,7	38	0,8	0,6	110	0,9	0,7
Gesamtwert PSQI	34	7,5	3,5	38	7,5	4,1	38	6,6	3,2	110	7,2	3,6

Der U-Test nach Mann-Whitney ($Z=1,78$; $p=0,075$) zeigt nur für die Tagesschläfrigkeit einen marginal signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: PSQI Komponenten und Gesamtwert nach Compliance

	non-compliant		compliant		Gesamt	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Schlafqualität	1,28	0,60	1,30	0,70	1,30	0,66
Schlaflatenz	1,41	0,94	1,45	1,00	1,43	0,97
Schlafdauer	0,97	0,84	0,74	0,92	0,83	0,90
Schlafeffizienz	1,31	1,24	1,18	1,13	1,23	1,17
Schlafstörungen	1,31	0,57	1,27	0,54	1,29	0,55
Schlafmittelkonsum	0,31	0,80	0,36	0,92	0,34	0,88
Tagesschläfrigkeit	1,05	0,76	0,79	0,57	0,89	0,66
Gesamtwert PSQI	7,64	3,84	7,05	3,45	7,27	3,60

3.3.3 Knochenstoffwechselfparameter

Von 180 Patientinnen liegen zu 141 Patientinnen Blutserenanalysen von Knochenstoffwechselfparameter CTX (CrossLaps), P1NP und des Hormons E2 vor. Von diesen 141 Patientinnen liegen zu 70% zu mindestens zwei Zeitpunkten Analyseergebnisse vor.

Zu 96 Patientinnen konnte mit einer Toleranz von ± 4 Monaten eine Blutanalyse zum Zeitpunkt des Therapiestarts zugeordnet werden.

Zu 83 Patientinnen konnte mit einer Toleranz von ± 4 Monaten eine Blutanalyse zum Zeitpunkt der Einjahres-Abschlussvisite zugeordnet werden.

Zu 67 Patientinnen konnte damit sowohl eine Blutanalyse zum Therapiestart als auch zum Therapieende nach einem Jahr für die weitere Auswertung herangezogen werden. Die Basisparameter Alter, Gewicht, Größe und BMI zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sind für die verschiedenen Interventionsgruppen in Tabelle 30 dargestellt. Es zeigt sich eine hinreichende Normalverteilung aller Variablen. Eine ANOVA zeigt keinerlei Hinweise auf Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen in keiner der Basisdaten; auch die Post-Hoc-Analyse mit Bonferroni-Anpassung zwischen den einzelnen Gruppen zeigt keinerlei Signifikanz. Leichte Tendenzen zeigt die Kontrollgruppe hinsichtlich eines geringeren BMI.

Tabelle 30: Basisparameter zum Therapiebeginn nach Interventionsgruppen

	Kontrollen N=23		Schriftlich N=18		Mündlich N=26		Gesamt N=67	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Alter [J.]	62,6	7,9	64,9	8,2	65,8	7,0	64,5	7,6
Gewicht [kg]	72,2	15,4	79,1	13,0	76,0	17,7	75,5	15,7
Größe [cm]	163,8	6,1	163,0	6,5	164,3	6,8	163,8	6,4
BMI	26,8	5,1	29,8	4,7	28,1	5,8	28,1	5,3

In Tabelle 31 ist eine Übersicht sowohl der Knochenstoffwechsel- als auch der Basisparameter zu Beginn und zu Ende der Therapie dargestellt. Die Basisparameter Gewicht, Größe und BMI zeigen keine signifikanten Veränderungen zwischen Beginn und Ende der Therapie. Im Wilcoxon-Test zeigt sich insgesamt eine marginale Abnahme der Körpergröße. Es zeigt sich bei den Knochenstoffwechselfparametern keine hinreichende

Normalverteilung, so dass nichtparametrische Tests zum Einsatz kamen. Der Kruskal-Wallis-Test zeigt zu Beginn der Therapie für keinen der drei Knochenstoffwechselmarker einen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass zu Beginn der Therapie die Patientinnen in den einzelnen Interventionsgruppen eine vergleichbare Ausgangslage hinsichtlich der Knochenstoffwechselparameter aufwiesen.

Tabelle 31: Knochenstoffwechsel- und Basisparameter zu Beginn und Ende der Therapie

	Kontrollen N=23				Schriftlich N=18				Mündlich N=26				Gesamt N=67			
	Start		Ende		Start		Ende		Start		Ende		Start		Ende	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
E2 [pg/ml]	12,0	5,2	7,0	6,2	11,4	5,8	9,2	8,1	13,1	5,6	6,3	5,1	12,3	5,5	7,3	6,4
CTX [ng/ml]	0,29	0,24	0,44	0,22	0,22	0,12	0,36	0,19	0,22	0,13	0,35	0,20	0,24	0,17	0,39	0,21
tP1NP [µg/l]	43,3	23,5	60,8	23,9	42,3	15,0	55,6	26,9	37,6	17,6	57,8	29,2	40,8	19,1	58,2	26,5
Gewicht[kg]	72,2	15,4	70,8	15,5	79,1	13,0	77,3	14,6	76,0	17,7	77,1	18,0	75,5	15,7	75,0	16,3
Größe [cm]	163,8	6,1	163,0	6,1	163,0	6,5	162,8	7,1	164,3	6,8	164,2	7,1	163,8	6,4	163,4	6,7
BMI	26,8	5,1	26,5	5,1	29,8	4,7	29,2	5,1	28,1	5,8	28,5	5,8	28,1	5,3	28,0	5,4

Vergleicht man nun CTX und tP1NP zu Beginn und Ende der Therapie, zeigt der Wilcoxon-Test für alle Interventionsgruppen signifikante Unterschiede. Die beiden Knochenstoffwechselmarker weisen in allen 3 Gruppen einen signifikanten Anstieg auf. Insgesamt finden sich hochsignifikante Veränderungen zu Beginn und zu Ende der Therapie dahingehend, dass die Knochenstoffwechselmarker ansteigen und der E2-Spiegel abfällt.

3.3.4 Knochenstoffwechselparameter und Compliance

Tabelle 32 kann man den Vergleich der Knochenmarker bei Therapiebeginn mit der Compliance entnehmen. Gruppenvergleiche mittels U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben erbrachten weder für einen der Knochenstoffwechselparameter noch für die 3 Basisparameter signifikante Gruppenunterschiede. Die Ausgangslage für Knochenstoffwechselparameter scheint für beide Gruppen vergleichbar zu sein.

Tabelle 32: Knochenstoffwechselfparameter bei Therapiestart im Verhältnis zur Compliance

	non-compliant N=27		compliant N=40		Gesamt N=67	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
E2 [pg/ml]	12,4	6,7	12,2	4,6	12,3	5,5
CTX [ng/ml]	0,26	0,22	0,23	0,14	0,24	0,17
tP1NP [µg/l]	39,9	24,0	41,4	15,3	40,8	19,1
Gewicht [kg]	75,3	18,3	74,8	14,8	75,0	16,1
Größe [cm]	164,1	7,7	163,1	6,1	163,5	6,7
BMI	27,9	6,1	28,1	5,3	28,0	5,6

Vergleicht man nun Knochenstoffwechselfparameter und Basiswerte im Verlauf zwischen non-compliant und compliant Patientinnen, wie in Tabelle 33 dargestellt, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Die Unterschiede bei non-compliant Patientinnen zeigen im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben für E2 ($Z=-3,4$; $p=0,001$), CTX ($Z=-2,9$; $p=0,004$) und tP1NP ($Z=-2,7$; $p=0,007$) hochsignifikante Testwerte zwischen Start und Ende der Therapie, während dagegen die Basiswerte im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zeigen. Der E2-Spiegel sinkt, während die beiden Knochenstoffwechselfparameter CTX und tP1NP einen deutlichen Anstieg aufweisen.

Die Unterschiede bei compliant Patientinnen zeigen im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben für E2 ($Z=-3,1$; $p=0,002$), CTX ($Z=-4,2$; $p\leq 0,001$) und tP1NP ($Z=-5,3$; $p\leq 0,001$) noch sehr viel stärker hochsignifikante Testwerte zwischen Start und Ende der Therapie, wobei genau wie in der non-compliant Gruppe E2 sinkt und die beiden Knochenmarker steigen, allerdings in größerem Ausmass. Bei den Basiswerten zeigt nur die Größe einen signifikanten Abfall im Wilcoxon-Test mit Fisher-Exakt Methode für verbundene Stichproben für ($Z=0,916$; $p=0,031$).

Es zeigen sich im U-Test nach Mann-Whitney keine statistisch signifikanten Unterschiede in den absoluten Differenzen zwischen compliant und non-compliant Patientinnen, auch wenn numerisch die compliant Patientinnen etwas höhere Veränderungen in den Knochendichteparametern aufweisen und eine geringere Veränderung im E2-Spiegel durch die Therapie.

Tabelle 33: Absolute/prozentuale Veränderung von Knochenstoffwechselparametern und Compliance

	non-compliant				compliant				Veränderung Start/ Ende Therapie			
	Therapiestart		Therapieende		Therapiestart		Therapieende		non-compliant		compliant	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	absolut	%	absolut	%
E2 [pg/ml]	12,4	6,7	6,5	5,5	12,2	4,6	7,9	6,9	-5,9	-47,6	-4,3	-35,2
CTX [ng/ml]	0,26	0,22	0,38	0,24	0,23	0,14	0,39	0,19	0,12	46,2	0,19	69,6
tP1NP [µg/l]	39,9	24,0	55,7	26,0	41,4	15,3	60,0	27,1	15,8	39,6	18,6	44,9
Gewicht [kg]	75,3	18,3	74,6	18,1	74,8	14,8	75,2	15,4	-0,7	-0,9	0,4	0,5
Größe [cm]	164,1	7,7	164,5	7,3	163,1	6,1	162,8	6,2	0,4	0,2	-0,3	-0,2
BMI	27,9	6,1	27,4	5,6	28,1	5,3	28,3	5,3	-0,5	-1,8	0,2	0,7

4 Diskussion

In Deutschland erkrankt nach den neuesten Inzidenzraten jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, der derzeit häufigsten Krebserkrankung der Frau (Robert Koch-Institut 2013). Bei rund 2/3 der Erkrankungen handelt es sich um ein receptorpositives Mammakarzinom, bei dem laut aktuellen Leitlinien im Rahmen der adjuvanten Therapie eine endokrine Therapie empfohlen wird (Gruvberger 2001),(Kreienberg 2012). Die Kommission Mamma der Arbeitsgruppe für gynäkologische Onkologie schlägt in ihren aktuellen Empfehlungen verschiedene endokrine Therapieoptionen bei der postmenopausalen Patientin in der adjuvanten Therapiesituation vor: Tamoxifen, Aromataseinhibitor upfront (vor allem bei lobulären Karzinomen) oder in Sequenz (Tam gefolgt von AI oder AI gefolgt von Tam) (Scharl 2014).

Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren einen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens zugunsten der Aromataseinhibitoren der dritten Generation Anastrozol, Letrozol und Exemestan gezeigt (ATAC Trilists' Group 2005),(Coombes 2004),(Goss 2003).

Insgesamt haben stetige medizinische Fortschritte trotz steigender Anzahl der Brustkrebsneuerkrankungen zu einer sinkenden Mortalität des Mammakarzinoms geführt. Aus diesem Grund rückt das Thema Compliance immer weiter in den Vordergrund, denn nur Patientinnen, die Therapiemaßnahmen auch so wie empfohlen durchführen, können von dieser Entwicklung profitieren (Robert Koch-Institut 2013),(Albert 2008), (Hadji 2010).

Neue Therapieformen bringen wiederum auch neue Nebenwirkungen mit sich, welche ursächlich für einen mangelnde Compliance sein können (Hadji 2007). Im Vordergrund der Therapie mit einem Aromatasehemmer stehen hierbei Hitzewallungen, Arthralgien, Myalgien, Knochendichteverlust und ein damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko, Dyspareunie und Libidoverlust aufgrund vaginaler Trockenheit (Hadji 2008), (Amir 2011).

Die COMPAS-Studie hatte zum Ziel zu prüfen, ob durch regelmäßige Kontaktaufnahme mit der Patientin durch Briefe oder Telefonate und einer damit verbundenen Steigerung des Bewusstseins für die Erkrankung und die Wichtigkeit der adjuvanten Therapie die Compliance verbessert werden kann. Hier zeigte sich, dass ein Vergleich zwischen den

einzelnen Interventionsgruppen in Hinblick auf die Compliance der jeweiligen Patientinnen zwar Unterschiede zwischen den Gruppen (Kontrollgruppe 48 %, schriftliche Intervention 64,7% und mündliche Intervention 62,7%) erbrachte, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine gepoolte Analyse, welche die beiden Interventionsgruppen zusammen gegen die Kontrollgruppe testete, erbrachte eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,039$) zugunsten der Compliance in den Interventionsgruppen (Kyvernitakis 2012).

Die vorliegende Arbeit hat nun das Ziel zusammen mit den vorhandenen Daten der COMPAS-Studie und weiteren Daten aus Fragebögen und Blutserumwerten des Addendums zu analysieren, ob und wie sich mögliche Veränderungen der Lebensqualität und des Schlafverhaltens unter der Therapie mit Aromatasehemmern auf die Compliance auswirken. Desweiteren soll das Verhalten von Knochenstoffwechselparametern vor und nach einjähriger Therapie mit einem Aromatasehemmstoff aufgezeigt werden und ob sich dieses bei therapietreuen Patientinnen von denen non-complianter Frauen unterscheidet.

4.1 Lebensqualität

In den Zulassungsstudien der Aromatasehemmer MA.17 (Letrozol), ATAC (Anastrozol) und IES (Exemestan) wurden jeweils Substudien zur Erfassung der Lebensqualität durchgeführt. In der MA.17 zeigten sich bezüglich der Lebensqualität zwischen Placebo und Letrozol keine signifikanten Unterschiede (Whelan 2005). In der Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-Studie wurde die Lebensqualität von Tamoxifen und Anastrozol verglichen. Auch hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Fallowfield 2004). Die Intergroup Exemestan Study (IES) untersuchte die Lebensqualität zwischen Exemestan (nach 3-jähriger Tamoxifentherapie) und Tamoxifen, auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Coombes 2004).

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde in dieser Arbeit der Gesundheitsfragebogen EQ-5D verwendet (siehe Anhang). Er fragt die Items Mobilität, Für sich selbst sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit ab.

Interessant ist die Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der Probleme in Hinblick auf die einzelnen Items. Die Mehrzahl der Patientinnen (91,1%) hatten keine Probleme sich

selbst zu versorgen, während alltägliche Arbeiten immerhin 39,8% der Frauen einige Probleme und 2,4% sogar große Probleme bereiteten. Ein Großteil der Patientinnen (86,1%) gab einige (71,5%) oder große Probleme (14,6%) in Bezug auf Schmerzen/körperliche Beschwerden an und etwa ein Drittel (31,7%) der Patientinnen hatten Probleme mit der Mobilität. Etwa die Hälfte der Frauen (47,2%) gaben Angst und Niedergeschlagenheit an.

Allerdings konnte für keines der 5 Items signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Interventionsgruppen nachgewiesen werden. Auch in Hinblick auf die Compliance erbrachte die Untersuchung keine signifikanten Unterschiede für die Items der Lebensqualität zwischen compliant und non-compliant Patientinnen.

Wie in den bisherigen Untersuchungen unter Aromatasehemmertherapie, die weder im Vergleich mit Placebo, noch im Vergleich zu Tamoxifen signifikante Unterschiede im Bereich der Lebensqualität aufgezeigt haben, ist auch im Rahmen dieser Studie keine Signifikanz zwischen den therapietreuen Patientinnen und der non-compliant-Gruppe nachweisbar.

4.2 Schlafverhalten

Schlafstörungen betreffen 31%-54% aller neu diagnostizierten oder bereits behandelten Krebspatienten. Wenn man von einer generellen Prävalenz von Schlafstörungen beim Erwachsenen von geschätzt 20% ausgeht, kommen Schlafstörungen bei Menschen mit einer Krebsdiagnose deutlich häufiger vor. In einer Untersuchung von Savard et al., die 300 überwiegend postmenopausale Brustkrebspatientinnen bezüglich ihres Schlafverhaltens befragte, zeigte sich dass die Hälfte der Patientinnen (154/300; 51%) an Schlafstörungen litt. Faktoren, die in Verbindung mit der Therapie des Mammakarzinoms und der Schlafstörungen von den Patientinnen berichtet wurden, waren Schmerzen, Stress und menopausale Symptome (Savard 2001).

Das Schlafverhalten wurde im Rahmen dieser Arbeit mittels PSQI (Pittsburgh Schlafqualitätsindex) -Fragebogen ausgewertet. Hier werden die Komponenten Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesschläfrigkeit abgefragt.

Im Vergleich der Interventionsgruppen zeigten sich Trends, die allerdings statistisch nicht signifikant sind. So wiesen die Patientinnen der Kontrollgruppe die geringste

Schlafdauer, die der mündlichen Interventionsgruppe die geringsten Schlafstörungen und die der schriftlichen Gruppe den häufigsten Schlafmittelkonsum auf. Ein marginal signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich der Schlafstörungen zwischen der schriftlichen und der mündlichen Interventionsgruppe.

Vergleicht man nun die compliant und non-compliant Patientinnen bezüglich ihres Schlafverhaltens, so weist lediglich das Item Tagesschläfrigkeit eine statistische Signifikanz auf. Die non-compliant Gruppe gab signifikant häufiger Schwierigkeiten an tagsüber beispielsweise beim Auto fahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen wach zu bleiben.

Es ist allerdings sehr wahrscheinlich, dass diese Signifikanz keine weitere Relevanz mit sich bringt, da im Fall von bedeutender Signifikanz dieses Wertes davon ausgegangen werden muss, dass auch weitere den Nachtschlaf beeinträchtigende Faktoren signifikant von der compliant-Patientengruppe abweichen müssten. Denn meist geht ein beeinträchtigter Nachtschlaf durch Ein- oder Durchschlafprobleme mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit einher. Da dies hier nicht der Fall ist, ist die statistische Signifikanz des Items Tagesschläfrigkeit zu vernachlässigen.

4.3 Knochenstoffwechsellparameter

Knochenstoffwechsellparameter sind Metabolite des Knochenumbaus, die in den Blutstrom gelangen und über den Urin ausgeschieden werden. Daher ist eine biochemische Messung dieser in Blut/Urin jederzeit möglich. Man unterscheidet Enzyme, die an der Knochenneubildung oder- resorption beteiligt sind und Metaboliten der Knochenmatrix, die im Rahmen des Knochenauf- oder -abbaus anfallen (Bartl 2004).

In dieser Arbeit wurde CTX als Knochenresorptionsmarker und tP1NP als Parameter des Knochenaufbaus verwendet. Im Rahmen der COMPAS-Studie haben 92,4% (158/171) der Patientinnen Anastrozol eingenommen, so dass im Besonderen das von den nicht-steroidalen Aromatasehemmern abweichende Verhalten des steroidalen Aromataseinhibitors Exemestan (vgl. Einleitung Kapitel 1.4.4) vernachlässigt werden kann.

Im Rahmen einer Substudie der Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) – Studie wurde der Verlauf des Knochenresorptionsmarkers NTX unter der Therapie mit Arimidex bzw. Tamoxifen aufgezeigt. Nach einem Jahr zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Resorptionsmarkers in der Arimidex-Gruppe, während unter Tamoxifen der

Knochenabbau deutlich abgenommen hat (Eastell 2006).

McCloskey et al. führten eine Studie mit gesunden Frauen zum Vergleich der Knochenstoffwechselmarker unter der Therapie mit einem der drei Aromatasehemmer Letrozol, Anastrozol und Exemestan durch. Hier zeigte sich, dass alle drei Medikamente einen ähnlichen Effekt auf die biochemischen Marker hatten, der in einem erhöhten Knochenumsatz resultierte (McCloskey 2007).

Vergleicht man den Knochenresorptionsmarker NTX bei gesunden Frauen mit dem von mit Aromatasehemmern therapierten Mammakarzinompatientinnen, so zeigt sich ein signifikanter Anstieg von CTX innerhalb der ersten 6 Therapiemonate mit Aromataseinhibitoren, während bei gesunden Frauen keine Veränderungen beobachtet werden (Gallicchio 2012).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten bei vergleichbarer Ausgangssituation in den drei Interventionsgruppen für den Knochenresorptionsmarker CTX und den Knochenformationsmarker tP1NP nach 12 Monaten Therapie mit einem Aromatasehemmstoff einen signifikanten Anstieg in allen 3 Gruppen, währenddessen der E2-Spiegel in allen 3 Gruppen abfällt.

Der Abfall des E2-Spiegels zeigt den durch die Therapie mit Aromataseinhibitoren gewünschten Effekt über die Hemmung der Aromatase eine Suppression des peripheren Östrogenspiegels zu erreichen. Eine Senkung des Östrogenspiegels wiederum führt zu einer Steigerung des Knochenabbaus, was sich wiederum sehr gut im signifikanten Anstieg des Knochenresorptionsmarkers CTX widerspiegelt. Auch der gesunde Knochen befindet sich in einem ständigen Umbauprozess, um Kalzium aus dem Knochen zu mobilisieren, den Knochen an sich ändernde Belastungen anzupassen oder im Rahmen der Reparatur alten, beschädigten Knochens. Diesen Prozess nennt man Remodeling (Bartl 2004). Dem beschriebenen erhöhten Knochenabbau verursacht durch die antihormonelle Therapie versucht der Knochen durch eine Steigerung des Remodelings entgegenzuwirken. Dies wiederum führt zu einem Anstieg der Knochenformationsmarker, in unserem Fall tP1NP. In früheren Untersuchungen zeigten sich unter der Therapie mit Anastrozol die Knochenresorptionsmarker signifikant erhöht, während die Knochenformationsmarker nur unter der Therapie mit Exemestan einen signifikanten Anstieg aufwiesen. Allerdings war der Beobachtungszeitraum hier mit 12 bzw. 24 Wochen deutlich kürzer gewählt (Goss 2007).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Beeinflussung der Knochenstoffwechselfparameter unter der Aromatasehemmertherapie für den Zeitraum von 12 Monaten beobachtet und in Abweichung von den früheren Ergebnissen nach deutlich kürzerer antihormoneller Therapie ein signifikanter Anstieg, sowohl der Knochenresorptions- als auch der Formationsparameter aufgezeigt.

Verlängert man den Beobachtungszeitraum um weitere 12 Monate, folgt nach signifikantem Anstieg der Knochenumbauparameter CTX und tP1NP innerhalb der ersten 12 Monate, nach weiteren 12 Monaten eine Stabilisierung dieser. Dies konnten wir in einer weiteren Untersuchung auf Grundlage der COMPAS-Daten, welche die Bedeutung des BMI der Patientinnen auf Serumestradiol und Knochenstoffwechselmarker im Verlauf der antihormonellen Therapie untersuchte, nachweisen. Ebenso zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied des Estradiolspiegels in Abhängigkeit des Gewichts zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung. Nach 12 und 24 Monaten Therapie konnte kein signifikanter Unterschied des Serumestradiols mehr beobachtet werden (Kyvernitakis 2014).

In Zukunft sollten weitere auf einen längeren Beobachtungszeitraum ausgelegte Studien den Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter unter antihormoneller Therapie mit Aromatasehemmern untersuchen.

Ein weiterer Punkt dieser Arbeit stellte der Vergleich des Knochenstoffwechsels bei compliant und non-compliant-Patientinnen dar. Im Vergleich der beiden Patientengruppen nach einjähriger Aromatasehemmertherapie zeigt sich ein signifikanter Anstieg der beiden Knochenstoffwechselfparameter CTX und tP1NP in beiden Gruppen und ein deutlicher Abfall des Serumestradiolspiegels. Wie zu erwarten steigen die Knochenstoffwechselfparameter bei den therapietreuen Patientinnen in sehr viel deutlicherem Ausmaß und der Serumestradiolspiegel wird bei den Patientinnen, die die Aromatasehemmertherapie wie empfohlen durchführen, stärker supprimiert, als bei der non-compliant Patientengruppe. Der ebenso signifikante Abfall des Estradiols, sowie der signifikante Anstieg der Parameter in der non-compliant Patientengruppe kann möglicherweise damit begründet werden, dass die Therapie bis zu einem bestimmten Zeitpunkt suffizient durchgeführt wurde oder es auch bei diesen Patientinnen Phasen gab, in der die Medikamente zwar unregelmäßig, aber dennoch eingenommen wurden.

Zu überlegen wäre diese biochemischen Marker im Rahmen der Compliancekontrolle einzusetzen. Allerdings wäre es in diesem Fall sinnvoll noch detailliertere Untersuchungen zum Verlauf der Knochenumbauparamter in Abhängigkeit von der Therapiezeit

durchzuführen, da wie im Vorfeld bereits beschrieben in kürzeren Untersuchungen zwar die Knochenresorptionsmarker unter Therapie mit Aromatasehemmern einen signifikanten Anstieg aufwiesen, nicht aber die Knochenformationsmarker.

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Eine medikamentöse Therapie kann nur dann ihre Wirkung entfalten, wenn sie wie empfohlen eingenommen wird. Gründe für die Unterbrechung oder Beendigung einer Therapie durch den Patienten können unter anderem schlechte Arzt-Patient-Kommunikation, ungenügend medizinische Betreuung und durch die Therapie hervorgerufene Nebenwirkungen sein. Im Falle der endokrinen Therapie in der adjuvanten Situation des primären Mammakarzinoms gehen die schlechten Complianceraten mit einer erhöhten Mortalität einher. Die Nebenwirkungen im Sinne von Schlafstörungen, Verschlechterung der Lebensqualität, sowie Veränderungen des Knochenstoffwechsels scheinen einen Einfluss auf die Therapietreue zu haben.

Methoden

Die Untersuchung lief parallel zur COMPAS-Studie („Einfluss einer schriftlichen oder mündlichen Patientenerinnerung unter Alltagsbedingungen auf die Compliance hinsichtlich der Einnahme eines Aromatasehemmers in der adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms im Vergleich zur Standardaufklärung, im Rahmen der Versorgungsforschung“), in welche 181 Patientinnen rekrutiert wurden, die aufgrund eines primären Mammakarzinoms eine endokrine Therapie mit einem Aromataseinhibitor erhielten. Die Patientinnen wurden in diesem monozentrischen, dreiarmigen, teilverblindeten, randomisierten Parallelgruppenvergleich über 12 Monate mit Serienbriefen oder Telefonaten begleitet und mit einer Kontrollgruppe in Hinblick auf die Parameter der Compliance verglichen. Im Rahmen des Addendums wurde die Hauptstudie bei Aufnahme, sowie nach 12 Monaten durch standardisierte Fragebögen zur Evaluierung von Nebenwirkungen, sowie einer Blutentnahme zur Untersuchung von Knochenstoffwechselmarkern ergänzt. Hiermit sollte gezeigt werden, ob sich ein Einfluss von möglichen Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen, Veränderungen der Lebensqualität, sowie das Verhalten der Knochenstoffwechselmarker unter der endokrinen Therapie auf die Parameter der Compliance darstellen lässt.

Ergebnisse

In Hinblick auf die Lebensqualität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen compliant und non-compliant Patientinnen. Bei den Schlafstörungen wiesen die non-compliant Patientinnen einen signifikant höheren Rate lediglich im Bereich der Tagesschläfrigkeit auf.

Im Bereich der Knochenstoffwechselfparameter wurde nach 12 Monaten Therapie mit einem Aromatasehemmer ein signifikanter Anstieg von CTX als Marker der Knochenresorption und tP1NP als Knochenformationsmarker beobachtet. Wobei die beiden Marker in der Gruppe der therapietreuen Patientinnen in sehr viel deutlicherem Ausmass anstiegen, als im non-compliant Patientenkollektiv. Der ebenfalls untersuchte Serumestradiolspiegel wird wie zu erwarten bei den compliant-Patientinnen stärker supprimiert, als in der non-compliant Patientengruppe.

Diskussion

Auch in dieser Untersuchung konnte keine signifikante Einflussnahme der Aromatasehemmertherapie auf die Items der Lebensqualität nachgewiesen werden. Die Signifikanz hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit im Bereich des Schlafverhaltens ist am ehesten zu vernachlässigen, da davon ausgegangen werden muss, dass bei klinischer Relevanz auch weitere den Nachtschlaf beeinträchtigende Faktoren Signifikanz aufzeigen würden.

Die Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf den Knochenstoffwechsel zeigen nach 12 Monaten Therapie mit einem Aromatasehemmstoff sowohl einen signifikanten Anstieg der Parameter im Bereich der Knochenresorption, als auch der Knochenformation, während frühere Untersuchungen einen Anstieg der Knochenformationsparameter nur unter der Therapie mit Exemestan aufwiesen. In diesen Studien wurde allerdings ein deutlich kürzerer Beobachtungszeitraum gewählt, so dass in Zukunft Untersuchungen mit einem längeren Beobachtungszeitraum den Auswirkungen der antihormonellen Therapie auf den Knochenstoffwechsel nachgehen sollten.

Schlüsselwörter

Aromatasehemmer, Mammakarzinom, Lebensqualität, Schlafstörungen, Marker des Knochenstoffwechsels, Compliance

5.2 English Summary

Background

Medical treatment can only unfold its therapeutic effect, if its taken as recommended. Causes for discontinuation of treatment can be, among other things, poor communication between doctor and patient, insufficient medical care and side effects caused by treatment. In case of endocrine treatment of primary breast cancer poor compliance accompanies an increased mortality rate. Side effects such as insomnia, decrease in quality of life, as well as change of bone metabolism seem to influence a patient's compliance to treatment.

Methods

The investigation was conducted parallel to the COMPAS-study („Influence of an oral or written Patient information program compared to standard clinical care on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of primary breast cancer“) and included 181 patients with primary breast cancer who received endocrine treatment with an aromatase inhibitor. In this monocentric, three-armed, randomized, partially blinded parallel group study the patients were contacted with personalized letters or telephone contacts for 12 months and compared to a control group with regard to compliance. Within our investigation the main study was added by standardized questionnaires to evaluate side effects as well as a blood test to examine bone makers at baseline and after 12 month of aromatase inhibitor therapy.

The aim of the study was to show if potential side effects like insomnia, change of quality of life as well as the characteristics of bone markers under endocrine treatment influence the parameter of compliance.

Results

There was no significant difference between compliant and non-compliant patients in quality of life. Regarding insomnia, the non-compliant group had a statistically significant higher rate of daytime drowsiness.

A significant increase in both the bone resorption marker CTX and the bone formation marker tP1NP after 12 month of therapy with an aromatase inhibitor was observed. Both markers showed a much higher increase in compliant patients.

As expected, the investigation of serum concentrations of estradiol was suppressed more in the group of compliant patients.

Conclusion

In this investigation, quality of life could not be shown to be significantly influenced by aromatase inhibitor therapy. In the field of sleep patterns, the significance of daytime drowsiness can be disregarded because it must be assumed that other factors that disturb a patient's nighttime sleep showed a statistically significance.

The results of bone metabolism showed an increase of bone resorption marker as well as bone formation marker after 12 month of endocrine treatment. In former studies an increase of bone formation marker was only shown in treatment with exemestane. However, in these studies the observation period was choosen significantly shorter. Further scientific research with longer periods under observation is needed to analyze the effect of aromatase inhibitors on bone metabolism.

Key Words

aromatase inhibitors, breast cancer, quality of life, insomnia, bone markers, compliance

6 Anhang

6.1 Fragebögen

6.1.1 Fragebogen zur medikamentösen Versorgung

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des
Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

A

Sehr geehrte Patientin,
dieser Fragebogen soll uns helfen Sie bei der Einnahme Ihres Medikamentes zu unterstützen.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie alle Fragen beantwortet haben. Sollten Sie Schwierigkeiten haben, eine Frage zu beantworten, geben Sie die Antwort, die am besten passt.

1. Vergessen Sie gelegentlich die Einnahme Ihrer Medikamente? ☐ ja ☐ nein

2. Sind Sie gelegentlich nachlässig bei der Einnahme Ihrer
Medikamente? ☐ ja ☐ nein

3. Unterbrechen Sie manchmal Ihre Medikamenteneinnahme,
wenn Sie sich besser fühlen? ☐ ja ☐ nein

4. Wenn Sie sich manchmal nach Medikamenteneinnahme
schlechter fühlen, unterbrechen Sie dann die Einnahme? ☐ ja ☐ nein

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des
Mammakarzinoms

Pat-Nr.: _____

B1

1. Nehmen Sie Arimidex noch ein?

☐ ja

☐ nein

2. Wie gut haben Sie das Medikament
vertragen?

☐ 1
sehr gut

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5
sehr schlecht

3. In der Zeit der Einnahme - haben Sie die Einnahme
des Medikamentes unterbrochen?

☐ nie

☐ teilweise

☐ ja, ich habe die Einnahme vollständig abgebrochen

4. wenn ja, weshalb? ☐ Nebenwirkungen: _____

☐ auf ärztlichen Rat

☐ ich möchte dieses Medikament nicht mehr einnehmen, weil ich _____

☐ ich habe die Medikamenteneinnahme vergessen

☐ Sonstiges: _____

5. Wer stellt Ihre Rezepte aus?
Mehrfachnennungen möglich!

☐ Facharzt

☐ Hausarzt

☐ Klinik

6. Haben Sie zusätzlich Muster/Probepäckchen erhalten?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, wie viele? _____

7. Gab es bei der Rezeptanforderung Probleme?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, welche? _____

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

B2

8. Es gibt verschiedene Typen von Patienten in Bezug auf die Medikamenteneinnahme. Welchem Typ würden Sie sich selbst zuordnen?

Einnahme des Medikamentes erfolgt:



☐ nie, obwohl es der Arzt verordnet hat



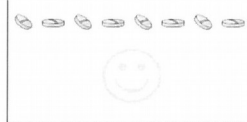
☐ nie besonders gerne, immer nur wenn daran gedacht



☐ immer mal wieder vergessen



☐ am Anfang ja, dann weniger



☐ immer

9. Wie lange haben Sie das Medikament eingenommen? _____ Monate bis wann? _____

10. Sie sollten täglich eine Tablette einnehmen. Es kann aber durchaus vorkommen, dass man einmal eine Tablette nicht einnimmt.

Wieviele Tabletten haben Sie tatsächlich im Laufe des letzten Jahres eingenommen?

- ☐ keine
☐ wenige
☐ weniger als die Hälfte
☐ ca. die Hälfte
☐ mehr als die Hälfte
☐ fast alle
☐ alle

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

C1

Wenn Sie Arimidex eingenommen haben, machen Sie bitte Kreuze bei den auf Sie zutreffenden Nebenwirkungen / Beschwerden!

	keine 0	leicht 1	mittel 2	stark 3	sehr stark 4
1. Wallungen, Schwitzen (aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Herzbeschwerden (Herzklopfen, Herzasen, Herzstolpern, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Reizbarkeit (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ängstlichkeit (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Körperliche und geistige Erschöpfung (allgemeine Leistungsminderung, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sexualprobleme (Veränderung des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Harnwegsbeschwerden (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, ungewollter Harnabgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Trockenheit der Scheide (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheuma-ähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragebogen zur medikamentösen Versorgung in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Pat-Nr.:

C2

1. Wann wurde Brustkrebs bei Ihnen diagnostiziert? Monat Jahr

2. Kennen Sie Ihre "Tumorformel"? ☐ nein ☐ ja Größe in cm

Lymphknotenbefall ☐ nein ☐ ja

Streuung in andere Organe ☐ nein ☐ ja

wenn "Ja", welche?

Hormonrezeptor ☐ positiv ☐ negativ

3. Hatten Sie das Gefühl bei der Auswahl der medikamentösen Behandlung ein Mitspracherecht zu haben? ☐ nein ☐ wenig ☐ ja ☐ sehr

4. Wurden Ihnen die Wirkungen und Nebenwirkungen Ihres Medikamentes erklärt? ☐ nein ☐ wenig ☐ befriedigend ☐ gut

5. Wie viele Medikamente nehmen Sie **zusätzlich** zu Arimidex regelmäßig ein? Anzahl

6. Wie würden Sie insgesamt Ihren **Gesundheitszustand** während der letzten Wochen einschätzen? schlecht ausgezeichnet

7. Wie würden Sie insgesamt Ihre **Lebensqualität** während der letzten Wochen einschätzen? schlecht ausgezeichnet

Datum

6.1.2 EQ-5D



Gesundheitsfragebogen (Deutsche Version)

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe einige Probleme herumzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin ans Bett gebunden | <input type="checkbox"/> |

Für sich selbst sorgen

- | | |
|---|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen | <input type="checkbox"/> |

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- | | |
|--|--------------------------|
| Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen | <input type="checkbox"/> |

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- | | |
|---|--------------------------|
| Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |
| Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden | <input type="checkbox"/> |

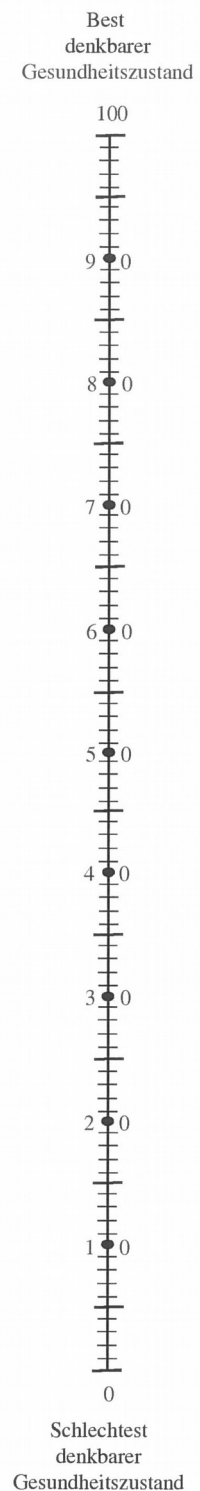
Angst/Niedergeschlagenheit

- | | |
|--|--------------------------|
| Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert | <input type="checkbox"/> |

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger
Gesundheitszustand**



6.1.3 PSQI

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
☐ Weniger als einmal pro Woche
☐ Einmal oder zweimal pro Woche
☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
☐ Weniger als einmal pro Woche
☐ Einmal oder zweimal pro Woche
☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
☐ Weniger als einmal pro Woche
☐ Einmal oder zweimal pro Woche
☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ☐ Sehr gut
- ☐ Ziemlich gut
- ☐ Ziemlich schlecht
- ☐ Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- ☐ Keine Probleme
- ☐ Kaum Probleme
- ☐ Etwas Probleme
- ☐ Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- ☐ Ja
- ☐ Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- ☐ Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- ☐ Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: ☐ weiblich
☐ männlich

Beruf:
☐ Schüler/Student(in)
☐ Arbeiter(in)

☐ Rentner(in)
☐ selbständig
☐ Angestellte(r)
☐ arbeitslos/ Hausfrau(mann)

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome.....	9
Tabelle 2: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom nach Elston und Ellis (Elston und Ellis 1991).....	11
Tabelle 3: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (Sobin und Wittekind 2002)...	11
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC (Sobin und Wittekind 2002).....	13
Tabelle 5: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptor-Bewertung nach (Kreienberg 2008).....	14
Tabelle 6: BI-RADS-Klassifikation nach American College of Radiology (ACR) (Bauerfeind 2011), (Obenauer, Hermann und Grabbe 2005).....	16
Tabelle 7: Empfehlungen der sytemischen Therapie nach den Empfehlungen von St. Gallen (2013).....	21
Tabelle 8: Biochemische Marker des Knochenumbaus aus Osteoporose Manual (Bartl 2004).....	36
Tabelle 9: Compliancebestimmung.....	45
Tabelle 10: Therapiedauer.....	45
Tabelle 11: Häufigkeit des Auftretens von GAPs.....	46
Tabelle 12: Mittlere GAP-Dauer nach Interventionsgruppe.....	46
Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien.....	47
Tabelle 14: Interventionsgruppen.....	48
Tabelle 15: Erfüllung der Einschlusskriterien nach Interventionsgruppe.....	48
Tabelle 16: Alter.....	48
Tabelle 17: Berufsausbildung.....	49
Tabelle 18: Aktuelle berufliche Tätigkeit.....	49
Tabelle 19: Gesamtzahl Nebendiagnosen.....	50
Tabelle 20: Durchschnittliche Medikamentenzahl.....	50
Tabelle 21: Patient self report: Tabletteneinnahme.....	51
Tabelle 22: Patient self report: Compliance.....	51
Tabelle 23: Compliance nach Rezeptkontrolle (statistisch 52 Wochen und individuell)	52
Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung EQ-5D.....	53
Tabelle 25: EQ-5D nach Interventionsgruppen (Mittelwerte).....	53
Tabelle 26: EQ-5D nach Compliance (Mittelwerte).....	54
Tabelle 27: PSQI Komponenten und Gesamtwert nach Interventionsgruppen.....	54
Tabelle 28: PSQI Komponenten und Gesamtwert nach Compliance.....	55
Tabelle 29: Basisparameter zum Therapiebeginn nach Interventionsgruppen.....	56
Tabelle 30: Knochenstoffwechsel- und Basisparamter zu Beginn und Ende der Therapie	56
Tabelle 31: Knochenstoffwechselparameter bei Therapiestart im Verhältnis zur Compliance.....	57
Tabelle 32: Absolute/prozentuale Veränderung von Knochenstoffwechselparametern und Compliance.....	58

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Her2/neu Testalgorithmus nach NHSBSP (2005).....	14
Abbildung 2: Studiendesign (aus Kyvernitakis, 2012).....	41

6.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Atypische Duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromataseinhibitor
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
BMI	Body Mass Index
CISH	Chromogen in situ Hybridisierung
CMF	Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluoruracil
CTX	C-terminales Telopeptid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EIA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
ER	Östrogenrezeptor
evtl.	eventuell
FAC	5-Fluoruracil/Doxorubicin/Cyclophosphamid
FEC	5-Fluoruracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
ggf.	gegebenenfalls

Gy	Gray
HPF	High Power Field
IGF1	Insulin-like growth factor 1
inkl.	Inklusive
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MPR	Medication Possession Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
NPY	Neuropeptide Y
NTX	N-terminales Telozeptid
PR	Progesteronrezeptor
PTH	Parathormon
OPG	Osteoprotegerin
SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator
SLNE	Sentinel Lymphknoten Entfernung
SN	Sentinellymphknoten
STH	Somatotropin
TNF	Tumornekrosefaktor
TGFβ	Transforming growth factor beta
TNM	Tumor-Nodes-Metastasen
v.a.	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

6.5 Literaturverzeichnis

- Albert, Ute-Susann. 2008. *Stufe-3-Leitlinie, Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2., Aufl. Zuckschwerdt.
- Amir, Eitan, Bostjan Seruga, Saroj Niraula, Lindsay Carlsson, und Alberto Ocaña. 2011. „Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *Journal of the National Cancer Institute* 103 (17): 1299–1309.
- Appelman-Dijkstra, Natasha M., Kim M. J. A. Claessen, Ferdinand Roelfsema, Alberto M. Pereira, und Nienke R. Biermasz. 2013. „Long-Term Effects of Recombinant Human GH Replacement in Adults with GH Deficiency: A Systematic Review“. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 169 (1): R1–14.
- Arriagada, R, M G Lê, F Rochard, und G Contesso. 1996. „Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 14 (5): 1558–64.
- ATAC Trialists' Group. 2005. „Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer“. *The Lancet* 365 (9453): 60–62.
- Bartl, Reiner, und Bartl, Christoph 2004. *Osteoporose-Manual: Diagnostik, Prävention und Therapie*. 1. Aufl. Springer.
- Bauerfeind, Ingo 2011. *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 13. Auflage. Zuckschwerdt.
- Bauerfeind, Ingo 2013. *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Auflage: 14. München i.e. Germering: Zuckschwerdt.
- Buyse, D J, C F Reynolds 3rd, T H Monk, S R Berman, und D J Kupfer. 1989. „The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research“. *Psychiatry Research* 28 (2): 193–213.
- Buzdar, A, A Howell, J Cuzick, C Wale, W Distler, G Hocht-Boes, J Houghton, G Y Locker, und J M Nabholz. 2006. „Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial“. *The Lancet Oncology* 7 (8): 633–43.
- Buzdar et al. 2006. „Clinical features of joint symptoms observed in the ‚Arimidex‘, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC trial)“. *Journal of Clinical Oncology ASCO Annual Meeting*, Nr. 24 (Suppl. 18): 551.
- Cella, David, Lesley Fallowfield, Peter Barker, Jack Cuzick, Gershon Locker, und Anthony Howell. 2006. „Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (‚Arimidex‘, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer“. *Breast Cancer Research and Treatment* 100 (3): 273–84.
- Cella, David, und Lesley J Fallowfield. 2008. „Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy“. *Breast Cancer Research and Treatment* 107 (2): 167–80.
- Clarke, M, R Collins, S Darby, C Davies, P Elphinstone, E Evans, J Godwin, u. a. 2005. „Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the

- randomised trials“. *Lancet* 366 (9503): 2087–2106.
- Coleman, R. E., Linda M Banks, Samia I Girgis, Lucy S Kilburn, Eduard Vrdoljak, John Fox, Simon J Cawthorn, u. a. 2007. „Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study“. *The Lancet Oncology* 8 (2): 119–27.
- Coleman, R E, W W Bolten, M Lansdown, S Dale, C Jackisch, D Merkel, N Maass, und P Hadji. 2008. „Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations“. *Cancer Treatment Reviews* 34 (3): 275–82.
- Coombes, R Charles, Emma Hall, Lorna J Gibson, Robert Paridaens, Jacek Jassem, Thierry Delozier, Stephen E Jones, u. a. 2004. „A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer“. *The New England Journal of Medicine* 350 (11): 1081–92.
- Cramer, Joyce A., Anuja Roy, Anita Burrell, Carol J. Fairchild, Mahesh J. Fuldeore, Daniel A. Ollendorf, und Peter K. Wong. 2008. „Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions“. *Value in Health* 11 (1): 44–47.
- Cummings, S R, W S Browner, D Bauer, K Stone, K Ensrud, S Jamal, und B Ettinger. 1998. „Endogenous Hormones and the Risk of Hip and Vertebral Fractures among Older Women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group“. *The New England Journal of Medicine* 339 (11): 733–38.
- Cuzick, Jack, Ivana Sestak, Michael Baum, Aman Buzdar, Anthony Howell, Mitch Dowsett, und John F Forbes. 2010. „Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial“. *The Lancet Oncology* 11 (12): 1135–41.
- Dent, Susan F, Rania Gaspo, Michelle Kissner, und Kathleen I Pritchard. 2011. „Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer“. *Breast Cancer Research and Treatment* 126 (2): 295–310. doi:10.1007/s10549-011-1351-3.
- Dixon, J. Michael, Lorna Renshaw, Carolyn Langridge, Oliver E. Young, Mary McHugh, Linda Williams, Juliette Murray, u. a. 2010. „Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability“. *Breast Cancer Research and Treatment* 125 (3): 741–49.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. 1995. „Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group“. *The New England Journal of Medicine* 333 (22): 1444–55..
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. 2005. „Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials“. *Lancet* 365 (9472): 1687–1717.
- Eastell, Richard, Rosemary A Hannon, Jack Cuzick, Mitch Dowsett, Glen Clack, Judith E Adams, und ATAC Trialists’ group. 2006. „Effect of an Aromatase Inhibitor on Bmd and Bone Turnover Markers: 2-Year Results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial (18233230)“. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 21 (8): 1215–23.
- Elston, C W, und I O Ellis. 1991. „Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study

- with long-term follow-up“. *Histopathology* 19 (5): 403–10.
- Fallowfield, Lesley, David Cella, Jack Cuzick, Stephen Francis, Gershon Locker, und Anthony Howell. 2004. „Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (21): 4261–71.
- Faverly, D R, L Burgers, P Bult, und R Holland. 1994. „Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications“. *Seminars in Diagnostic Pathology* 11 (3): 193–98.
- Fisher, Bernard, Stewart Anderson, John Bryant, Richard G Margolese, Melvin Deutsch, Edwin R Fisher, Jong-Hyeon Jeong, und Norman Wolmark. 2002. „Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer“. *The New England Journal of Medicine* 347 (16): 1233–41.
- Folkestad, Lars, Nina H Bjarnason, Jon Kroll Bjerregaard, und Kim Brixen. 2009. „The Effect of Aromatase Inhibitors on Bone Metabolism“. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 104 (1): 3–10.
- Friedrichs, K., F. Hölzel, und F. Jänicke. 1999. „Wirkungsweise und Stellenwert der neuen Aromatasehemmer in der Therapie des Mammakarzinoms“. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 59 (6): 245–54.
- Funke, I., C. Anthuber, I. Bauerfeind, J. C. de Waal, W. Eiermann, J. Engel, T. Föger, u. a. 2007. „Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren“. In *MANUAL Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, Tumorzentrum München. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- Gaillard, Stéphanie, und Vered Stearns. 2011. „Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management“. *Breast Cancer Research: BCR* 13 (2): 205.
- Gallicchio, Lisa, Ryan MacDonald, Bethany Wood, Errol Rushovich, Neal S Fedarko, und Kathy J Helzlsouer. 2012. „Changes in Bone Biomarker Concentrations and Musculoskeletal Symptoms among Breast Cancer Patients Initiating Aromatase Inhibitor Therapy and Women without a History of Cancer“. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27 (9): 1959–66.
- Gibson, Lorna, David Lawrence, Claire Dawson, und Judith Bliss. 2009. „Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women“. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, Nr. 4: CD003370.
- Gnant, Michael, Nadia Harbeck, und Christoph Thomssen. 2011. „St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion“. *Breast Care (Basel, Switzerland)* 6 (2): 136–41.
- Goldhirsch, A, E P Winer, A S Coates, R D Gelber, M Piccart-Gebhart, B Thürlimann, H-J Senn, und Panel members. 2013. „Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013“. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (9): 2206–23.
- Göretzlehner, Gunther, Christian Lauritzen, und Ulf Göretzlehner. 2007. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. 5. Auflage. Gruyter.
- Goss, Paul E, Peyman Hadji, Milayna Subar, Paula Abreu, Torben Thomsen, und Jose Banke-Bochita. 2007. „Effects of Steroidal and Nonsteroidal Aromatase

- Inhibitors on Markers of Bone Turnover in Healthy Postmenopausal Women“. *Breast Cancer Research: BCR* 9 (4): R52.
- Goss, Paul E, James N Ingle, Silvana Martino, Nicholas J Robert, Hyman B Muss, Martine J Piccart, Monica Castiglione, u. a. 2003. „A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer“. *The New England Journal of Medicine* 349 (19): 1793–1802.
- Gruvberger, S, M Ringnér, Y Chen, S Panavally, L H Saal, Borg A, M Fernö, C Peterson, und P S Meltzer. 2001. „Estrogen Receptor Status in Breast Cancer Is Associated with Remarkably Distinct Gene Expression Patterns“. *Cancer Research* 61 (16): 5979–84.
- Hadji, P. 2008. „Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events“. *Endocr Relat Cancer* 15 (1): 73–90.
- Hadji, P. 2010. „Stellenwert der Hormontherapie zum Erhalt der Knochengesundheit postmenopausaler Frauen“. *Gynäkologe*, Nr. 43 (Mrz): 294–300.
- Hadji, P. 2010. „Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy“. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 73 (2): 156–66.
- Hadji, P., V. Ziller, M. Kalder, J. Torode, und C. Jackisch. 2007. „Non-Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms“. *Frauenarzt* 48 (2): 146–50.
- Hadji, P, V Ziller, J Kyvernitakis, M Bauer, G Haas, N Schmidt, und K Kostev. 2013. „Persistence in Patients with Breast Cancer Treated with Tamoxifen or Aromatase Inhibitors: A Retrospective Database Analysis“. *Breast Cancer Research and Treatment* 138 (1): 185–91.
- Hammond, M. Elizabeth H., Daniel F. Hayes, Mitch Dowsett, D. Craig Allred, Karen L. Hagerty, Sunil Badve, Patrick L. Fitzgibbons, u. a. 2010a. „American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer“. *Journal of Clinical Oncology* 28 (16): 2784–95.
- Hammond, M Elizabeth H, Daniel F Hayes, Mitch Dowsett, D Craig Allred, Karen L Hagerty, Sunil Badve, Patrick L Fitzgibbons, u. a. 2010b. „American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (16): 2784–95..
- Herold, Gerd. 2002. *Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung*.
- Hershman, Dawn L, Theresa Shao, Lawrence H Kushi, Donna Buono, Wei Yann Tsai, Louis Fehrenbacher, Marilyn Kwan, Scarlett Lin Gomez, und Alfred I Neugut. 2011. „Early Discontinuation and Non-Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy Are Associated with Increased Mortality in Women with Breast Cancer“. *Breast Cancer Research and Treatment* 126 (2): 529–37.
- Hildebrandt, Helmut, Otto Dornblüth, und Willibald Pschyrembel. 1997. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 258., neu bearb. Auflage. De Gruyter.
- Huober, J., U. Wagner, und D. Wallwiener. 2002. „Der Stellenwert von Aromatasehemmern der dritten Generation in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms - Zeit zum Umdenken?“. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 62 (1): 15–21.
- Jacobson, J A, D N Danforth, K H Cowan, T d' Angelo, S M Steinberg, L Pierce, M E

- Lippman, A S Lichter, E Glatstein, und P Okunieff. 1995. „Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer“. *The New England Journal of Medicine* 332 (14): 907–11.
- Junker, A., HJ Illiger, K. Possinger, und GJ Wiedemann. 2001. „Der Stellenwert der Aromatasehemmer in der Behandlung des Mammakarzinoms“. *Der Gynäkologe* 34 (7): 664–68.
- Junqueira, L. C., und J. Carneiro. 1996. *Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Unter Berücksichtigung der Histophysiologie*. 4., korr. u. aktualisierte Aufl. Springer.
- Kalder, M, Volker Ziller, Ioannis Kyvernitis, Dana Knöll, Olaf Hars, und Peyman Hadji. 2013. „Influence of Compliance on Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer on Anastrozole“. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 139 (6): 915–23.
- Kaufmann, Manfred, Monica Morrow, Gunter von Minckwitz, und Jay R Harris. 2010. „Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel“. *Cancer* 116 (5): 1184–91.
- Keck, E. 2008. „Pathophysiologie, Prophylaxe und Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose“. *Aktuelle Rheumatologie* 19 (02): 64–69.
- Klinke, Rainer, und Stefan Silbernagl. 1996. *Lehrbuch der Physiologie*. 2., neugest. u. überarb. A. Thieme, Stuttgart.
- Kreienberg, R. und Leitlinienprogramm Onkologie 2012. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Auflage: 3. Germering: Zuckschwerdt.
- Kyvernitis, I. 2012. „Influence of an oral or written Patient information program compared to standard clinical care on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of primary breast cancer“. Dissertationsschrift Universität Marburg.
- Kyvernitis, I, D Knöll, M Struck, O Hars, T Bauer, und P Hadji. 2014. „Impact of BMI on Serum Estradiol and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Hormone-Sensitive Early Breast Cancer Treated with Anastrozole“. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 140 (1): 159–66.
- Lee, H D, D S Yoon, J Y Koo, C O Suh, W H Jung, und K K Oh. 1997. „Breast conserving therapy in stage I & II breast cancer in Korea“. *Breast Cancer Research and Treatment* 44 (3): 193–99.
- Leonhardt, Helmut. 1990. *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. 8., überarb. u. erw. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Lippert, Herbert. 1999. *Lehrbuch Anatomie*. 4., völlig überarb. A. Urban u. Fischer, München.
- Lux, Dr M. P., M. Schrauder, M. W. Beckmann, und A. Müller. 2007. „Hormonapplikation und gynäkologische Tumorthherapie“. *Der Gynäkologe* 40 (8): 621–28.
- Lyman, Gary H, Armando E Giuliano, Mark R Somerfield, Al B Benson, Diane C Bodurka, Harold J Burstein, Alistair J Cochran, u. a. 2005. „American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer“. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (30): 7703–20.
- McCloskey, Eugene V, Rosemary A Hannon, Geza Lakner, William D Fraser, Glen Clack, Anna Miyamoto, Richard D Finkelman, und Richard Eastell. 2007. „Effects of Third Generation Aromatase Inhibitors on Bone Health and Other

- Safety Parameters: Results of an Open, Randomised, Multi-Centre Study of Letrozole, Exemestane and Anastrozole in Healthy Postmenopausal Women“. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 43 (17): 2523–31.
- Melcher, C., C. Scholz, B. Jäger, C. Hagenbeck, B. Rack, und W. Janni. 2012. „Breast Cancer: State of the Art and New Findings“. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 72 (03): 215–24.
- Melmed, Shlomo. 2013. „Idiopathic Adult Growth Hormone Deficiency“. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (6): 2187–97.
- Mieog, J Sven D, James P Morden, Judith M Bliss, R Charles Coombes, und Cornelis JH van de Velde. 2012. „Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2–3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study“. *The Lancet Oncology*, Nr. 0. Zugegriffen Februar 1.
- Mouridsen, Henning, Anita Giobbie-Hurder, Aron Goldhirsch, Beat Thürlimann, Robert Paridaens, Ian Smith, Louis Mauriac, u. a. 2009. „Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer“. *The New England Journal of Medicine* 361 (8): 766–76.
- Murphy, Caitlin C, L Kay Bartholomew, Melissa Y Carpentier, Shirley M Bluethmann, und Sally W Vernon. 2012. „Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy among Breast Cancer Survivors in Clinical Practice: A Systematic Review“. *Breast Cancer Research and Treatment* 134 (2): 459–78.
- NHSBSP, Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. 2010. „Pathology reporting of breast disease“. In *NHS Screening Programmes and The Royal College of Pathologists*.
- Obenauer, S., K. P. Hermann, und E. Grabbe. 2005. „Applications and Literature Review of the BI-RADS Classification“. *European Radiology* 15 (5): 1027–36.
- Oberguggenberger, Anne, Michael Hubalek, Monika Sztankay, Verena Meraner, Beate Beer, Herbert Oberacher, Johannes Giesinger, u. a. 2011. „Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs)“. *Breast Cancer Research and Treatment* 128 (2): 553–61.
- Ohsumi, Shozo, Kojiro Shimosuma, Yasuo Ohashi, Megumi Shinji, Yasuo Hozumi, Hirofumi Mukai, Yuichi Takatsuka, und Tomohiko Aihara. 2011. „Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03“. *Breast Cancer Research and Treatment* 127 (1): 143–52.
- Perou, Charles M., Therese Sørlie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn, Stefanie S. Jeffrey, Christian A. Rees, Jonathan R. Pollack, u. a. 2000. „Molecular Portraits of Human Breast Tumours“. *Nature* 406 (6797): 747–52.
- Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2013. „Krebs in Deutschland 2009/2010. Häufigkeiten und Trends. 9. Ausgabe“.
- Savard, J, S Simard, J Blanchet, H Ivers, und C M Morin. 2001. „Prevalence, Clinical Characteristics, and Risk Factors for Insomnia in the Context of Breast Cancer“. *Sleep* 24 (5): 583–90.
- Scharl, A. für die AGO, Kommission Mamma 2014 „*Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer*.“
- Siegel, Rebecca, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, und Ahmedin Jemal. 2014. „Cancer

- Statistics, 2014“. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 64 (1): 9–29.
- Sobin, L. H., und Christian Wittekind. 2002. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6. Auflage. John Wiley & Sons.
- Sotiriou, Christos, und Lajos Pusztai. 2009. „Gene-Expression Signatures in Breast Cancer“. *New England Journal of Medicine* 360 (8): 790–800.
- Sørli, Therese, Charles M. Perou, Robert Tibshirani, Turid Aas, Stephanie Geisler, Hilde Johnsen, Trevor Hastie, u. a. 2001. „Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (19): 10869–74.
- Takei, Hiroyuki, Shozo Ohsumi, Kojiro Shimosuma, Megumi Takehara, Kimito Suemasu, Yasuo Ohashi, und Yasuo Hozumi. 2012. „Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04)“. *Breast Cancer Research and Treatment*,
- Veronesi, Umberto, Natale Cascinelli, Luigi Mariani, Marco Greco, Roberto Saccozzi, Alberto Luini, Marisel Aguilar, und Ettore Marubini. 2002. „Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer“. *The New England Journal of Medicine* 347 (16): 1227–32.
- Whelan, Timothy J., Paul E. Goss, James N. Ingle, Joseph L. Pater, Dongsheng Tu, Kathleen Pritchard, Shifang Liu, u. a. 2005. „Assessment of Quality of Life in MA.17: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Letrozole After 5 Years of Tamoxifen in Postmenopausal Women“. *Journal of Clinical Oncology* 23 (28): 6931–40.
- Whelan, Timothy J, und Kathleen I Pritchard. 2006. „Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues“. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 12 (3 Pt 2): 1056s – 1060s.
- WHO. 2003. „Adherence Project“. *WHO-Publications*.
- Ziller, V., M. Kalder, U.-S. Albert, W. Holzhauer, M. Ziller, U. Wagner, und P. Hadji. 2009. „Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer“. *Annals of Oncology* 20 (3): 431–36.
- Ziller, V., Ioannis Kyvernitis, Dana Knöll, Astrid Storch, Olaf Hars, und Peyman Hadji. 2013. „Influence of a Patient Information Program on Adherence and Persistence with an Aromatase Inhibitor in Breast Cancer Treatment - the COMPAS Study“. *BMC Cancer* 13 (1): 407.

6.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Albert, Arnold, Aumüller

Barth, Basler, Baum, Baumann, Becker, Beyer

Cetin, Christiansen

Daut, Duda

Eberhart , Engenhardt-Cabilic, Eilers

Feuser

Geks, Gerdes, Gotzen, Goerg, Grimm, Griss, Gudermann

Hadji, Happle, Hellinger, Hertl, Hermann-Lingen, Herzum, Hoeffken , Hofmann

Jungclas

Meißner

Kalder, Kill, Klose, Köhler, Koolman, Kretschmar, Krieg, Kroll, Kühnert

Lang, Langer, Leonhardt, Lill, Lohoff , Löffler

Maier, Maisch, Moll, Mosdorf, Mueller, Mutters

Neubauer

Oertel,

Ramaswamy, Remschmidt, Renz, Richter, Rosenow, Rothmund , Röhm

Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Steininger, Stiletto

Vogelmeier , Voigt

Wagner, Weihe, Werner, Wilke, Wirth, Westermann, Wulff

Zwiorek

6.7 Danksagung

Mit Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich mich nun bei all denen bedanken, die mich auf dem Weg dahin begleitet und unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. P. Hadji für die Überlassung des Themas, die unproblematische Kommunikation trotz räumlicher Trennung während der Phase des Zusammenschreibens und das schnelle Korrekturlesen bedanken. Prof. Dr. Dr. P. Kann danke ich für die Übernahme des Korreferats.

PD Dr. Volker Ziller danke ich herzlichst für die fortwährende Unterstützung sowohl in Marburg bei der Durchführung der COMPAS-Studie, als auch während der Entstehung dieser Arbeit aus der Ferne. Ohne seinen Optimismus und seine Geduld jede meiner Fragen prompt zu beantworten, hätte mich auf dem doch recht langen Weg das ein oder andere Mal der Mut verlassen.

Meinen beiden früheren Kollegen Dr. med. Astrid Storch und Dr. med. Jannis Kyvernitis danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung im Rahmen der COMPAS-Studie. Für die Datenauswertung bedanke ich mich bei Dr. Olaf Hars, Biometrisches Institut Hars, Berlin. Ich danke dem Ärzteteam des Kreiskrankenhaus Grünstadt, die mir in der heißen Phase des Zusammenschreibens den nötigen Freiraum gaben und es damit ermöglichten, mich ganz auf meine Doktorarbeit zu konzentrieren.

Ein ganz besonderer Dank soll an dieser Stelle auch an meinen Mann Jürgen gehen, der immer für mich da war, wenn mich mein Mut verließ und ebenso immer dann mit den Kindern unterwegs war, wenn ich Zeit zum Schreiben brauchte. Ohne seine liebevolle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Meinen beiden Söhnen Tobias und Lukas danke ich, dass sie mir beigebracht haben mich so zu organisieren, dass neben Muttersein und Berufstätigkeit noch Zeit für die Entstehung dieser Dissertation war und sie mir in den Pausen immer ausreichend Ablenkung geboten haben.

Meinen Eltern möchte ich Danke sagen, dass sie mir meinen bisherigen Weg ermöglicht und mich immer unterstützt haben, ohne mich jemals unter Druck zu setzen.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen mich bei den Patientinnen zu bedanken, ohne deren Einverständnis und Beteiligung die COMPAS-Studie nicht möglich gewesen wäre.